

Institut für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
des Klinikums Ingolstadt
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. H. Lindner)

Wert der postoperativen und der primären Radiotherapie des Endometriumkarzinoms
Retrospektive Auswertung an 170 Patientinnen

Johannes Hörner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung
des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:
1. apl. Prof. Dr. H. Lindner
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 08.08.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die
Fakultät für Medizin am 16.05.2001 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Zusammenfassung der Ergebnisse	1
II. Erscheinungsbild des Endometriumkarzinoms	5
1. Epidemiologie	5
2. Ätiologie	6
3. Symptomatik	7
4. Zwei Formen des Endometriumkarzinoms	7
5. Morphologie des Endometriumkarzinoms	8
6. Ausbreitungswege	9
7. Invasionstiefe	10
8. Stadieneinteilung	11
9. Diagnostik	13
- histologische Abklärung	13
- Vaginosonographie	14
- Computer- und Kernspin-tomographie	14
- Hysterographie	14
- Hysteroskopie	14
10. Früherkennung	15
11. Prognose	16
III. Therapie des Endometriumkarzinoms	17
1. Operative Behandlungsmethode	17
2. Hormontherapie	18
3. Chemotherapie	19
4. Radiotherapie	19
- intrakavitäre Bestrahlung	19
- perkutane Bestrahlung	21
- präoperative Bestrahlung	22
- postoperative Bestrahlung	22
- primäre Bestrahlung	25
- Bestrahlungsplanung	27

	Seite
IV. Komplikationen der Radiotherapie	28
1. Allgemeine Strahlenreaktion	29
2. Strahlenreaktion der Haut	30
3. Strahlenreaktion der Vagina	31
4. Strahlenreaktion der Blase und der oberen Harnwege	32
5. Strahlenreaktion des Darms	33
V. Patientengut und Methode	36
VI. Ergebnisse	38
1. Lebensalter	38
2. Menopausenalter und Menopausenverhalten	41
3. Allgemeine Begleiterkrankungen	43
4. Zusätzliche maligne Erkrankungen	47
5. Anzahl der Geburten	48
6. Familienanamnese	49
7. Symptome	50
8. Diagnosesicherung	52
9. Histologischer Typ	52
10. Myometriuminfiltration	54
11. Stadieneinteilung	56
12. Therapie	59
- Operation und Bestrahlung	60
- Alleinige Bestrahlung	61
- Chemo- und Hormontherapie	62
13. Verlauf	63
- Überlebenszeit	63
- Todesfälle	70
- Fernmetastasen	70
- Lokoregionäre Tumorrezidive	72

	Seite
14. Nebenwirkungen und Spätfolgen der Strahlentherapie	73
- akute Nebenwirkungen	73
- Spätfolgen	75
VII. Beurteilung der Ergebnisse und Diskussion	77
VIII. Verzeichnis der Abbildungen	87
IX. Literaturverzeichnis	89

I. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die vorliegende Arbeit basiert auf retrospektiv aus den Krankengeschichten erhobenen Daten von 170 Patientinnen, die in der Zeit vom 01.01.1985 bis 31.05.1995 im Strahleninstitut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie des Klinikums Ingolstadt wegen eines Endometriumkarzinoms radioonkologisch behandelt wurden.

151 Patientinnen wurden postoperativ adjuvant strahlentherapeutisch versorgt, bei 16 Patientinnen wurde die Strahlentherapie als Primärbehandlung durchgeführt. Bei 3 Patientinnen wurde postoperativ keine zusätzliche Radiotherapie angeschlossen.

Das Durchschnittsalter von 64,9 Jahren im Gesamtkollektiv bestätigt das Endometriumkarzinom als eine Erkrankung der älteren Frauen. Die Gruppe der primär bestrahlten Patientinnen war mit 73,3 Jahren durchschnittlich 14 Jahre älter als die Gruppe der postoperativ bestrahlten Patientinnen (Durchschnittsalter: 59,3 Jahre).

Die meisten Patientinnen (81,8%) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in der Postmenopause. Das durchschnittliche Menopausenalter lag im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen mit 51,9 Jahren durchschnittlich um 5 Jahre höher als im Kollektiv der postoperativ bestrahlten Patientinnen (46,9); der Zeitraum zwischen dem Eintritt der Menopause und der Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms war im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen um rund 6 Jahre länger (20,8 Jahre ggü. 14,6 Jahre).

Kardinalsymptom des Endometriumkarzinoms war in beiden Gruppen eine irreguläre uterine Blutung jenseits der Menopause (92,7% im Kollektiv der postoperativ bestrahlten Patientinnen; 87,5% im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen).

Bezüglich der Ätiologie des Endometriumkarzinoms wurden Begleiterkrankungen der Patientinnen sowie eine mögliche genetische Disposition untersucht.

In beiden Gruppen war ein gehäuftes Auftreten von Adipositas (51,0% im Kollektiv der postoperativ bestrahlten Patientinnen und 62,5% im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen), Hypertonie (44,4% und 43,8%) und Diabetes mellitus (22,5% und 31,3%) zu beobachten.

Einen beachtlichen Anteil nahmen unter den Begleiterkrankungen die Schilddrüsenfunktionsstörungen (21,2% und 25,0%) ein.

16,5% aller Patientinnen hatten eine zusätzliche maligne Erkrankung in der Anamnese, wobei diese im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen ggü. dem Kollektiv der postoperativ bestrahlten Patientinnen häufiger vorkamen (37,5% ggü. 14,6%). Unter den Zweitkarzinomen dominierten die Mammakarzinome mit 8,2%.

Ebenfalls 16,5% der Patientinnen konnten über das Vorkommen einer malignen Erkrankung im engeren Familienkreis berichten. Häufiger war die familiäre Malignombelastung im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen (37,5% ggü. 16,3%).

Die Stadieneinteilung erfolgte gemäß den Kriterien der FIGO. Danach konnten im Kollektiv der postoperativ radiotherapeutisch versorgten Patientinnen 66,9% dem Stadium FIGO I zugeordnet werden, wobei das Stadium FIGO Ic mit 34,4% dominierte (FIGO Ia: 3,5%; FIGO Ib: 29,1%). 23,2% der Patientinnen dieses Kollektivs konnten dem Stadium FIGO II, 9,3% dem Stadium FIGO III und 0,7% dem Stadium FIGO IV zugeordnet werden. Im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen waren jeweils 18,8% den Stadien FIGO III und IV zugeordnet. Stadium I dominierte auch hier mit 37,5%, gefolgt vom Stadium FIGO II mit 25,0%.

Nach der histopathologischen Untersuchung fanden sich unter den Korpuskarzinomen der postoperativ radiotherapeutisch versorgten Patientinnen 82,1% Adenokarzinome (GI: 24,5%; GII: 37,1%; GIII: 20,5%) und 17,9% Sonderformen. Vergleichbar häufig war das Vorkommen der Adenokarzinome in der Gruppe der primär bestrahlten Patientinnen mit 81,2% (GI: 6,3%; GII: 56,3%; GIII: 18,8%) und der Sonderformen mit 18,8%.

Unter den Sonderformen dominierten die Adenoakanthome.

Die Untersuchung der myometranen Invasionstiefe bei Patientinnen, die einer Operation unterzogen wurden, ergab in 2,6% eine Beschränkung des Korpuskarzinoms aufs Endometrium, in 38,8% eine Infiltration bis zu 50% und in 58,6% eine Infiltration über 50%.

Es konnte eine positive Korrelation einerseits zwischen dem FIGO-Stadium und myometraner Invasionstiefe des Tumors ($p < 0,005$) und andererseits zwischen myometraner Invasionstiefe und histologischem Differenzierungsgrad ($p = 0,16$) gezeigt werden.

Von den kombiniert behandelten Patientinnen (OP+Radiatio) wurden 117 postoperativ perkutan und mit Afterloading strahlentherapeutisch versorgt, 15 wurden postoperativ nur perkutan, 19 postoperativ nur mit Afterloading strahlentherapeutisch versorgt.

Von den ausschließlich strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen wurden 11 perkutan und mit Afterloading, 5 mit Afterloading allein versorgt. Stets wurde eine Gesamtdosis zwischen 40 und 60 Gy appliziert.

Der posttherapeutische Verlauf wurde unter Zuhilfenahme der Fünfjahresüberlebensrate nach der Kaplan-Meier-Schätzung beurteilt.

Die Fünfjahresüberlebensrate betrug für kombiniert behandelte Patientinnen, also solche, die operiert und postoperativ bestrahlt wurden, im Stadium FIGO I: 90,7%, im Stadium FIGO II: 77,3%, in den Stadien FIGO III-IV: 44,0% ($p < 0,005$).

Für primär radioonkologisch versorgte Patientinnen betrug die Fünfjahresüberlebensrate im Stadium FIGO I: 50,0%, FIGO II: 75,0%; FIGO III-IV: 33,3% ($p = 0,36$).

Insgesamt war die Fünfjahresüberlebensrate für alle kombiniert behandelten Patientinnen höher als für alle primär radiotherapeutisch behandelten Patientinnen (84,0% ggü. 63,5% mit $p = 0,0015$).

Eine signifikante Korrelation der Fünfjahresüberlebensrate vom histologischen Differenzierungsgrad ($p = 0,291$) und der myometranen Infiltrationstiefe ($p = 0,08$) konnte nicht gefunden werden.

Das Kollektiv der adjuvant strahlentherapeutisch versorgten Patientinnen hat durchschnittlich 15 Monate länger (62 Monate) überlebt als das Kollektiv der primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen (47 Monate). Während im Kollektiv der kombiniert behandelten Patientinnen 17,9% im Beobachtungszeitraum am Endometriumkarzinom bzw. dessen Folgen verstarben, waren es im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen 37,5%.

Metastasen waren im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen häufiger als im Kollektiv der kombiniert behandelten Patientinnen (31,2% ggü. 19,2%). Auch zu Rezidiven kam es im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen (12,5% ggü. 6,0%) häufiger ($p < 0,005$).

Bei 58,9% der kombiniert behandelten Patientinnen kam es unter der Strahlentherapie zu Nebenwirkungen. Darunter dominierten die Colititiden mit 39,1%, gefolgt von Cystitiden mit 21,2%. In 15,2% der Fälle kam es zu Leukopenien, in 4,6% trat eine Dermatitis auf. Grad I - Nebenwirkungen traten in 67,5% der Fälle auf, Grad II - Nebenwirkungen in 12,6% der Fälle. Bei keiner der Patientinnen kam es zu Grad III - oder Grad IV - Nebenwirkungen.

Unter den Patientinnen, die eine Bestrahlung als Primärtherapie bekamen, kam es bei 56,2% zu Komplikationen. Auch hier dominierten die Colititiden mit 25,0%, gefolgt von Leukopenien (18,8%)

und Dermatitisen (12,5%). Nur bei einer Patientin (6,3%) kam es zu einer Cystitis. Insgesamt dominierten Grad I - Nebenwirkungen (31,2%). Zu Grad II Nebenwirkungen kam es in 25% der Fälle, bei einer Patientin kam es zu einer Grad III - Dermatitis.

Spätfolgen konnten nur im Kollektiv der kombiniert behandelten Patientinnen beobachtet werden, die immerhin bei 15 Patientinnen (8,3%) auftraten. Am häufigsten waren hierbei Lymphödeme in den Beinen (38,5%).

II. ERSCHEINUNGSBILD DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

1. EPIDEMIOLOGIE

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste Genitalkarzinom der Frau. Es ist eine Erkrankung der älteren und alten Frauen, von denen sich über 80% in der Postmenopause befinden. Das Durchschnittsalter liegt bei etwa 65 Jahren.

Die Inzidenz (=Zahl der Neuerkrankungen auf 100 000 Frauen pro Jahr) in der alten BRD betrug 1990 23,8. Sie nimmt mit steigendem Alter proportional zu. In der Altersklasse 75-80 Jahre liegt sie bei 102. (4,8,43)

Das Vorkommen des Endometriumkarzinoms ist an soziale, rassische und geographische Faktoren gebunden. So ist in den asiatischen Ländern die Inzidenz auffallend niedrig im Gegensatz zu den Ländern der nördlichen Hemisphäre. Weiße Frauen erkranken zwei- bis dreimal häufiger am Endometriumkarzinom als Farbige.

Die Inzidenzrate in wohlhabenden Ländern ist viel höher als in Entwicklungsländern. Diese Tatsache ist zum einen auf unterschiedliche Lebenserwartung, zum anderen auf die Unterschiede in der Nahrungsaufnahme (besonders in der Kalorien- und Fettzufuhr) in den betreffenden Ländern zurückzuführen.

Weltweit hat die Inzidenzrate für das Endometriumkarzinom während der letzten 20 Jahren zugenommen. Verschiedene Gründe können für diese Entwicklung geltend gemacht werden:

Ein besserer Wissensstand und langjährige Erfahrung mit dem Endometriumkarzinom erlauben eine sicherere und genauere Diagnose. Eine bessere Aufklärung veranlaßt mehr Frauen zur Krebsvorsorge. Durch die gestiegene Lebenserwartung kommen mehr Frauen in das kritische Alter, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken.

2. ÄTIOLOGIE

Die eigentliche Ursache für die Entstehung des Endometriumkarzinoms ist bis heute nicht bekannt.

Verschiedene Entstehungsursachen werden diskutiert:

Wohl von keiner Bedeutung für die Pathogenese des Endometriumkarzinoms sind Reizfaktoren wie Entzündungsprozesse, mangelnde Genitalhygiene, Frühsexualität.

Eine größere Rolle scheinen dagegen Ernährungsfaktoren zu spielen. So findet sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Auftreten eines Endometriumkarzinoms und der Zufuhr von fleisch- und fettreicher Kost (37). Übergewichtige Frauen (auch jüngere) haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken.

Die Trias der Risikofaktoren Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus ist bekannt. Im Mittelpunkt der Diskussion um die Entstehung des Endometriumkarzinoms stehen die Östrogene.

Man nimmt an, daß diese als wachstumsfördernde Stoffe auch das Wachstum des Endometriumkarzinoms anregen und somit für dessen Entstehung verantwortlich sind.

So sollen ein verstärkter und/oder langanhaltender Östrogeneinfluß, v. a. bei fehlender zyklischer Progesteron Gegenwirkung zum Auftreten eines Endometriumkarzinoms führen. Dies kann der Fall sein z.B. bei fehlender Corpus-Luteum-Bildung infolge anovulatorischer Zyklen, östrogenbildenden Ovarialtumoren, langandauernder Östrogen Therapie, gestörter Östrogenabbau infolge einer Lebererkrankung.

Außerhalb der Fortpflanzungsorgane ist das Fettgewebe ein wichtiger Ort der Östrogensynthese (37). Deshalb kann Fettleibigkeit zu einem erhöhten Östrogenspiegel führen und damit einen Risikofaktor für die Erkrankung am Endometriumkarzinom darstellen.

Auch die frühe Menarche, die späte Menopause, polyzystische Ovarien werden für eine verstärkte Östrogenwirkung geltend gemacht.

Auch Nulliparität sowie primäre oder sekundäre Sterilität scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms darzustellen (40). Manche Autoren sehen deshalb in der Schwangerschaft als Proliferationsruhe des Endometriums einen Schutzfaktor gegen das Entstehen eines Karzinoms des Endometriums.

Mit Sicherheit kann gesagt werden, daß der Hauptrisikofaktor dieses Karzinoms das hohe Lebensalter ist.

3. SYMPTOMATIK

Für das Endometriumkarzinom, das relativ früh Symptome verursacht, sowie für seine Vorstufen gibt es kein pathognomonisches Symptom; es zeigt sich in einer eher uncharakteristischen Symptomatik.

Zu den häufigsten Symptomen zählen Metrorrhagien, Fluor und Schmerzen. Das Hauptsymptom (in 80%-90% der Fälle) ist die irreguläre uterine Blutung, die meist bei älteren Frauen in der Postmenopause auftritt und durch Tumorzerfall entsteht (8). Auch das Auftreten von Fluor (gleich welcher Art) in der Postmenopause kann ein wichtiger Hinweis auf ein Endometriumkarzinom sein.

Bei einer prämenopausalen Frau kann sich ein Endometriumkarzinom durch eine Hypermenorrhoe bzw. Menometrorrhagie äußern. Ziehende Schmerzen im Unterleib sind oft Folge eines Einbruchs des Karzinoms in Blase und/oder Rektum oder Folge einer Kompression von Nerven, Gefäßen und Ureteren. Wehenartige Schmerzen als Ausstoßungsbestrebung des Uterusinhaltes sind selten. Zu den weiteren (Spät-)Symptomen, die erst bei klinisch bereits fortgeschrittenen Karzinomen auftreten, zählen Gewichtsverlust und Anämie.

4. ZWEI FORMEN DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

Vieles spricht dafür, daß man zwei pathologisch verschiedene Typen des Endometriumkarzinoms unterscheiden muß (14).

Typ A ist charakterisiert durch die typischen Risikofaktoren (das Korpuskarzinomsyndrom) Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, Infertilität, ovarielle Dysfunktion. Es handelt sich um ein östrogenassoziiertes Karzinom mit Tendenz zum niedrigen Malignitätsgrad. Das Tumorgewebe ist durch hohen Gehalt an Östrogen- und Progesteron- Rezeptoren charakterisiert. Die Prognose dieser Karzinome ist gut.

Dem zweiten Typ, Typ B, fehlen die typischen Kennzeichen, Progesteronrezeptoren sind nur schwach ausgeprägt. Das Karzinom ist entdifferenziert, im Myometrium tief invasiv, zeigt frühe Metastasierung, neigt zu Lymphknotenmetastasen. Es handelt sich um ein aggressives, nicht östrogenassoziiertes Karzinom und hat eine ungünstige Prognose.

Charakteristika der Endometriumkarzinome nach Elling/Albrecht (8)

	<u>Typ A</u>	<u>Typ B</u>
Östrogene Stimulation	vorhanden	fehlt
Hyperplasie	vorhanden	fehlt
Malignitätsgrad	niedrig	hoch
Myometriuminfiltration	minimal	tief
Spezielle Subtypen	endometrioid	serös klarzellig
Verhalten	stabil	progressiv

5. MORPHOLOGIE DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

Das histologische Muster der Endometriumkarzinome ist sehr variabel. Es reicht von hochdifferenzierten Adenokarzinomen bis hin zu undifferenzierten Geschwülsten mit kaum erkennbarer glandulärer Differenzierung.

Folgende Klassifikation wurde 1992 durch die Internationale Gesellschaft der Gynäkologischen Pathologen (ISGYP) vorgenommen:

Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach Elling/Albrecht (8):

1. endometrioid
 - 1.1 Adenokarzinom
 - 1.1.1 sekretorisch (Variante)
 - 1.1.2 ziliärentragend (Variante)
 - 1.2 Adenokarzinom mit squamöser Differenzierung
2. seröses Adenokarzinom
3. klarzelliges Adenokarzinom
4. muzinöses Adenokarzinom
5. Plattenepithelkarzinom
6. gemischte Karzinome
7. undifferenziertes Karzinom

Das endometrioides Karzinom (gewöhnliches Karzinom) ist der häufigste Karzinomtyp. Mehr als drei Viertel der Endometriumkarzinome lassen sich ihm zuordnen. Es handelt sich um prognostisch relativ günstige Fälle. Bei einem Viertel handelt es sich um Sonderformen, diese weisen eine wesentlich ungünstigere Prognose auf. Zu den ungünstigen Sonderfällen zählen das adenosquamöse, das klarzellige, das seröspapilläre und das undifferenzierte Karzinom.

Bei den typischen endometrioiden Adenokarzinomen ist die Bestimmung des histologischen Differenzierungsgrades (Grading) von prognostischer und therapiestrategischer Bedeutung.

Die Adenokarzinome des Endometriums werden entsprechend dem Anteil an nicht plattenepithelialen, soliden Tumorarealen graduiert (43):

GI: 5% oder weniger solide Tumoranteile

GII: 6-50% solide Tumoranteile

GIII: > 50% solide Tumoranteile

Zusätzlich zu dieser semiquantitativen Graduierung muß der Nachweis von Kernatypien berücksichtigt werden: 5% oder weniger solide Tumoranteile, aber mit stärkeren Kernatypien, bedeutet GII; 6-50% solide Tumoranteile mit stärkeren Kernatypien bedeutet GIII. Für serös-papilläre Karzinome, Klarzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome gilt ein reines Kerngrading. Adenokarzinome mit Plattenepitheldifferenzierung werden nach dem drüsigen Tumoranteil graduiert.

6. AUSBREITUNGSWEGE DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

Das Endometriumkarzinom wächst fokal oder diffus und auch bei tiefer Myometriuminfiltration meist exophytisch.

Im Gegensatz zum Zervixkarzinom neigt das Endometriumkarzinom viel weniger zu lokaler oder lymphogener Ausbreitung.

Das Endometriumkarzinom bevorzugt eine flächenhafte Ausdehnung. In fortgeschrittenen Stadien ist eine Durchsetzung durch die Uteruswand und ein Einbruch in die freie Bauchhöhle oder benachbarte Organe möglich.

In ca 10% der Fälle (40) greift das Karzinom auf die Zervix und die Tubenschleimhaut über (=intrakanalikuläres Wachstum). Ist das Karzinom schließlich in die Zervix eingewachsen, so kann es sich wie ein Zervixkarzinom verhalten.

Hämatogene Ausbreitung mit Fernmetastasen in Lunge, Skelettsystem, Haut, Niere, Leber ist selten.

Bei lymphogener Ausbreitung des Endometriumkarzinoms hängt die Metastasierungsrichtung vom Sitz des Karzinoms im Uterus ab. Bei Funduskarzinomen werden vorwiegend die paraaortalen Lymphknoten (entlang den Lymphbahnen der Tuben, des Plexus ovaricus und der Ovarialgefäße) betroffen.

Bei Lokalisation des Tumors im übrigen Corpus uteri kann sich dieser (über Lymphbahnen der Plica lata) über die interiliakalen Lymphknoten der Beckenwand und von dort zu den anderen Lymphknotengruppen ausbreiten.

Die klinische Erfahrung zeigt, daß die pelvinen Lymphknoten häufiger befallen sind als die paraaortalen.

Die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung hängt neben dem histologischen Differenzierungsgrad vorwiegend von der Invasionstiefe des Karzinoms ab. Mit zunehmender myometraner Infiltration steigt die Fernmetastasierungsrate deutlich an (1/3: 1,2%; 2/3: 7,7%; 3/3:38,9%) (8). Für GI-Tumoren beträgt die Metastasierungsrate 2,2%, für GII-Tumoren 10,1% und für GIII-Tumoren 34,2% (8).

Nicht selten (in etwa 10% (39)) finden sich Vaginalmetastasen. Sie entstehen wahrscheinlich durch Implantationen von Tumorzellen in die leicht verletzbare Scheidenhaut der meist älteren Frauen (z.B. bei Abrasio oder Hysterektomie).

7. INVASIONSTIEFE

Die Invasionstiefe ist zusammen mit dem histologischen Differenzierungsgrad und der Lymphknotenmetastasierung ein wichtiger Prognosefaktor. Das Myometrium ist der Hauptinvasionsort des Endometriumkarzinoms. Je tiefer das Karzinom in das Myometrium eingedrungen ist, desto ungünstiger ist die Prognose.

Nach Untersuchungen von Frick (8) beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei auf das Endometrium beschränkten Tumoren 79,3%, bei oberflächlicher Myometriuminfiltration 77,2% und bei tiefer Wandinfiltration 45,2%.

8. STADIENEINTEILUNG

Auf der Grundlage chirurgisch-pathologischer Befunde erfolgte 1988 eine neue Stadieneinteilung durch die FIGO:

Sie beinhaltet die Ausbreitung des Tumors, bezogen auf das Endometrium und Myometrium, den Befall der Zervix sowie die lokale Tumorausbreitung (Serosa, Adnexe, Peritoneum), den Befall der Vagina und der regionären Lymphknoten sowie die Infiltration von Blase und Darm und schließlich den Nachweis von Fernmetastasen intraperitoneal oder in den inguinalen Lymphknoten sowie in anderen Organen (Lunge, Leber, Skelettsystem).

Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms nach FIGO (43)

Chirurgische (intraoperative) Tumorklassifikation (1988)

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Tumor begrenzt auf Endometrium
T1b	IB	Tumor infiltriert innere Hälfte des Myometriums
T1c	IC	Tumor infiltriert weiter als in die innere Hälfte des Myometriums
<hr/>		
T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T2a	IIA	Lediglich endozervikaler Ddrüsenbefall
T2b	IIB	Invasion des Stromas der Zervix
<hr/>		
T3 und/ oder N1	III	Lokale und /oder regionäre Ausbreitung wie in T3a,b,N1 und FIGO IIIA,B,C beschrieben
T3a	IIIA	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3b	IIIB	Vaginalbefall (durch direkte Ausbreitung oder Metastasen)
<hr/>		
N1	IIIC	Metastasen in Becken- und/oder paraaortalen Lymphknoten
<hr/>		

T4	IVA	Tumor infiltriert Blasen- und/oder Darmschleimhaut Anmerkung: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren
M1	IVB	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in Leistenlymphknoten und/oder anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen)

Nicht operierte Fälle, die nur eine primäre Bestrahlung bekommen, müssen nach der alten klinischen Einteilung klassifiziert werden.

Klassische (prätherapeutische) Tumorklassifikation nach FIGO (43)
(nur noch anzuwenden bei primärer Bestrahlung) 1988

TNM	FIGO	Definition
T1	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
T1a	IA	Cavum uteri 8 cm oder weniger in der Länge
T1b	IB	Cavum uteri mehr als 8 cm in der Länge
T2	II	Tumor infiltriert Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus
T3	III	Tumor breitet sich jenseits des Uterus aus, verbleibt aber innerhalb des kleinen Beckens

T4	IVA	Tumor infiltriert die Mukosa der Harnblase oder des Rektums und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens Anmerkung: Das Vorhandensein eines bullösen Ödems genügt nicht, um einen Tumor als T4 zu klassifizieren.
----	-----	---

M1	IVB	Fernmetastasen
----	-----	----------------

9. DIAGNOSTIK

Zur Abklärung einer irregulären Blutung, die als Kardinalsymptom des Endometriumkarzinoms bei Frauen meist in der Postmenopause auftritt, müssen eine gynäkologische Untersuchung und eine fraktionierte Abrasio durchgeführt werden.

Eine getrennte histologische Untersuchung des Zervix- und des Korpus- Abradats läßt eine Aussage über die Histologie sowie die Lokalisation und Ausbreitung des Tumors zu.

Die gynäkologische Untersuchung umfaßt die Prüfung der Uterusbeweglichkeit, die Beurteilung des Douglasschen Raumes und der Parametrien durch Palpation der Adnexen und rektale Untersuchung. Diese Art der klinischen Diagnostik sollte auch bei Vorstufen des Endometriumkarzinoms (adenomatösen Hyperplasien) zur Kontrolle durchgeführt werden.

Die bimanuelle Untersuchung hat einen begrenzten Aussagewert. Der Uterus ist meist vergrößert, weniger beweglich und relativ weich (graviditätsähnlich). Zu einer Uterusvergrößerung kommt es bei bereits länger bestehenden exophytisch wachsenden Krebsmassen.

Der Einsatz der Sonographiegeräte zum Nachweis des Endometriumkarzinoms gewinnt immer mehr an Bedeutung. Dabei ist die transvaginale der transabdominalen Methode vorzuziehen.

Die Vaginosonographie gestattet eine effektive Beurteilung des Endometriums. Dabei werden als Kriterien

- Endometriumdicke
- Echomuster
- Echogenität
- Abgrenzbarkeit zum Myometrium
- evtl. Flüssigkeitsansammlung im Cavum uteri

herangezogen.

Die Vaginosonographie ist problemlos durchführbar, die Methode kommt ohne Blasenfüllung aus, bedarf damit keinerlei Vorbereitung. Sie ist komplikationslos auf dem gynäkologischen Stuhl durchführbar, eignet sich auch für bettlägerige, nicht transportfähige Patientinnen.

Die Werte der Sensitivität dieser Methode schwanken zwischen 65 und 100%, die der Spezifität zwischen 43 und 80%.(43)

Ihr Aussagewert ist dennoch begrenzt, da die Sonographie als deskriptive Methode einer Deutung bedarf, so daß die Qualität von der Qualifikation des Untersuchers abhängt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann sie die histologische Klärung nicht ersetzen.

Computer- und Kernspintomographie sind als ergänzende radiologische Untersuchungen besonders bei fortgeschrittenem Karzinom zur Frage der Operabilität und Beurteilung der Grenzen bzw. Einbeziehung benachbarter Organe und zum Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen heranzuziehen.

Ein Tumornachweis ist mit diesen Methoden allerdings häufig erst bei organüberschreitender Infiltration möglich. Die Sensitivität der Computertomographie liegt bei 100%, ihre Spezifität bei 95% (43).

Die Hysterographie ist in ihrer Bedeutung als diagnostische Methode weitgehend durch die Sonographie ersetzt worden. Einen bedeutenden Stellenwert hat sie für den Strahlentherapeuten. Hier wird sie als Vorbereitung für die intrakavitäre Strahlentherapie verwendet, um Form und Größe des Cavum uteri zu ermitteln, aber auch für das Afterloading-Verfahren, um die richtige Positionierung der Sonden festzulegen.

Die Hysteroskopie erlaubt durch direkten Blickkontakt eine relativ genaue Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung. Sie ermöglicht gezielte Biopsien zur Feststellung eines evtl. vorhandenen karzinomatösen Prozesses. Im Rahmen der prätherapeutischen Untersuchung erlaubt sie eine zuverlässigere Unterscheidung zwischen den Stadien FIGO I und FIGO II als die fraktionierte Abrasio. Die Hysteroskopie bietet eine zusätzliche Information bei rezidivierenden Blutungen, wenn sich im Rahmen der Abrasio kein auffälliger Befund ergeben hat oder der Übergang einer atypischen Hyperplasie in ein Endometriumkarzinom fraglich ist.

Ein i. v. Pyelogramm ist nur angezeigt bei bestehendem klinischen Verdacht auf parametraner Infiltration. Mit Hilfe einer Zysto- und Rektoskopie kann eine Beteiligung von Harnblase und Darm ausgeschlossen bzw. in die Therapieplanung einbezogen werden.

Somit ist die Durchführung einer Zysto- bzw. Rektoskopie nur dann sinnvoll, wenn Verdacht auf Blasen- und/oder Rektumbeteiligung vorliegt oder vor einer Bestrahlung, um einen möglichen entzündlichen Prozeß der Nachbarorgane auszuschließen.

10. FRÜHERKENNUNG

Da das Endometriumkarzinom das häufigste Genitalkarzinom der Frau darstellt, sind die Bemühungen um dessen Früherkennung in den letzten Jahren intensiviert worden.

Eine eigentliche Früherkennungsmethode gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt nicht.

Eine Reihe von Methoden und Instrumenten (Abschabe- oder Aspirationsinstrumente, Bürstchen, Schwämmchen, Uteruswaschungsmethoden) wurden zu diesem Zwecke entwickelt.

Doch nichts von alledem konnte den Anforderungen an eine Screening-Untersuchung genügen:

Einfachheit in der Durchführung, Risikoarmut, Zuverlässigkeit.

Besonders wird in diesem Zusammenhang die Vaginalsonographie als Screeningmethode diskutiert und seit einiger Zeit als solche empfohlen. Allerdings mangelt es hierbei an Untersuchungsergebnissen, die die Durchführung einer Vaginalsonographie bei jeder postmenopausalen, asymptomatischen Frau rechtfertigen würden.

Die Werte der Sensitivität schwanken zwischen 65 und 100%, die der Spezifität zwischen 43 und 80% (43).

Dennoch kann es sinnvoll sein, bei Risikopatientinnen mit einem Postmenopausenstatus, der schon für sich als Hauptrisikofaktor zu werten ist, eine Vaginalsonographie als Screening durchzuführen.

Als weitere Risikofaktoren gelten Adipositas, Diabetes mellitus, Nulliparität, Sterilität aufgrund hypophysärer und ovarieller Insuffizienz, späte Menopause.

Zur Sicherung der Diagnose sind nach wie vor eine sorgfältige fraktionierte Abrasio in Narkose und eine histologische Untersuchung des gewonnenen Materials notwendig.

11. PROGNOSE

Die Prognose wird hauptsächlich von der Infiltrationstiefe in das Myometrium, dem Lymphknotenstatus und dem histologischen Differenzierungsgrad bestimmt.

Untersuchungen von Frick (8) zeigen für auf das Endometrium beschränkten Tumoren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79,3%, für eine oberflächliche Myometriuminfiltration 77,2% und für tiefe Wandinfiltration 45,2%. Die 5-Jahres-Überlebensrate verschlechtert sich mit zunehmender Unreife des Karzinoms (GI:84,1%, GIII:51,5% (8)).

Das härteste Prognosekriterium ist ohne Zweifel der Lymphknotenbefall. Es bestehen Zusammenhänge zwischen Tumorreife, Myometriuminfiltration und Lymphknotenmetastasierung. Mit zunehmender Unreife des Karzinoms werden häufiger Lymphknotenmetastasen beobachtet.

Tumorgrading als Prognosefaktor für Lymphknotenmetastasierung, Ausmaß der Myometriuminfiltration und 5-Jahres-Überlebensrate (8)

Tumorgrading	LK-Metastasen Pelvin	LK-Metastasen paraaortal	Fortgeschrittene Myometrium- infiltration	5-Jahres- Über- Lebens- Rate
	%	%	%	%
GI	2,2	1,1	12	81
GII	10,1	5,0	20	74
GIII	34,2	28,9	46	50

Während bei Beschränkung des Endometriumkarzinoms auf das Corpus uteri ohne einen Hinweis auf Metastasierung die 5-Jahres-Überlebensrate 80% beträgt, sinkt diese bei nachgewiesenem metastatischem Befall der Lymphknoten auf weit unter 50% ab (8,43).

Besonders ungünstig ist ein histologischer Befall der Zervix. Die 5-Jahres-Überlebensraten von Patientinnen ohne Zervixbefall betragen 80%, mit Zervixbefall 50% (8). Die Ursache der Verschlechterung der Überlebensraten ist wohl in dem höheren Anteil der Lymphknotenmetastasen zu sehen. Bei Befall der Zervix erhöht sich dieser von 10% auf 36% (8).

Ebenfalls von prognostischer Bedeutung sind das Alter der Patientin, Hormonrezeptorstatus,

Symptomintervall, vorhandene Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand der Patientin.

Hormonrezeptor-positive Karzinome haben eine bessere Prognose als hormonrezeptor-negative (39).

Patientinnen mit kurzer Symptombdauer zeigen häufig schnell wachsende Karzinome mit schlechterer Prognose (8).

III. THERAPIE DES ENDOMETRIUMKARZINOMS

Für das Endometriumkarzinom gibt es kein einheitliches Therapiekonzept. Als Behandlungsmöglichkeiten stehen zur Verfügung: Operation, Radiotherapie, Hormon- und Chemotherapie.

Das therapeutische Vorgehen ist sowohl vom Allgemeinzustand (Alter, Herz- und Kreislauferkrankungen, Adipositas, Diabetes) als auch vom Stadium und Differenzierungsgrad des Karzinoms abhängig.

1. OPERATIVE BEHANDLUNGSMETHODEN

Als Methode der Wahl ist das operative Vorgehen und die damit angestrebte radikale Entfernung des Tumorgewebes zu sehen.

Eine primäre Operation macht eine exakte Tumorklassifikation möglich. Zusammen mit der postoperativen Histologie wird so eine bessere Erfassung der Prognosefaktoren möglich.

Aus den Befunden wird die Indikation für das Ausmaß der Primär- und Anschlußbehandlung abgeleitet.

Ein Verzicht auf die Operation verschlechtert die Prognose der Patientin (16).

Das operative Vorgehen besteht in der abdominalen oder vaginalen Hysterektomie unter Mitnahme beider Adnexen.

In vielen Fällen wird je nach Sitz, Eindringtiefe und histologischem Differenzierungsgrad des Karzinoms eventuell eine Entfernung der Scheidenmanschette, eines Großteils des Parametriums und des pelvinen und paraaortalen Lymphknotensystems vorgenommen. Die Radikalität der Hysterektomie wird vom prä- und intraoperativen Befund abhängig gemacht.

Das abdominale Vorgehen ist dem vaginalen vorzuziehen. Beim letzteren besteht eher die Möglichkeit einer Traumatisierung des Uterus und die Gefahr von Tumorzellaussaat und

Implantationsmetastasen. Außerdem ist eine Beurteilung der abdominalen Lymphabflußwege sowie der intraabdominalen Ausbreitung nicht möglich. Vaginal operiert soll das Korpuskarzinom heute nur in Ausnahmefällen bei Patientinnen mit hohem Operationsrisiko (vor allem bei erheblicher Adipositas). Bei abdominalem Vorgehen ermöglicht eine mediane Laparotomie eine bessere Übersicht im Abdomen und kann, wenn erforderlich, nach kranial hin erweitert werden. Aus diesem Grund ist sie dem Pfannenstielquerschnitt vorzuziehen.

Nach der histologischen Aufarbeitung der exstirpierten Lymphknoten kann individuell eine adjuvante Therapie (Radiotherapie, Chemotherapie, Hormontherapie) geplant werden.

2. HORMONTHERAPIE

Als Hormonpräparate stehen Gestagene (z.B. Medoxyprogesteronacetat), Antiöstrogene (z.B. Tamoxifen), Aromatasehemmer (z.B. Aminoglutethimid) zur Verfügung. Gestagene und Antiöstrogene hemmen das Wachstum der östrogenassoziierten Tumorzellen, indem sie in deren Metabolismus eingreifen. Aromatasehemmer verringern die Biosynthese der Östrogene.

Das Ansprechen des Korpuskarzinoms auf eine Hormontherapie ist vom Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus abhängig. Es besteht eine enge Korrelation zwischen dem Rezeptorstatus und dem morphologischen Differenzierungsgrad des Tumors. Die höchsten Konzentrationen werden bei reifen Tumoren gemessen. Es hat sich gezeigt, daß bei fehlenden Rezeptoren (insbesondere Progesteronrezeptoren) nur selten (unter 10%) mit einem Ansprechen zu rechnen ist, während die Ansprechrate bei positivem Rezeptorbefund ca. 32% beträgt (8).

Hormontherapie kann allein oder in Kombination mit der Chemotherapie angewendet werden. Ihr Einsatz wird in sämtlichen Stadien diskutiert.

Die Hauptindikation für eine Gestagenbehandlung liegt bei fortgeschrittenen, inoperablen sowie metastasierenden Tumoren oder Tumorrezidiven.

In den meisten Fällen kann lediglich eine Palliation erreicht werden.

Die Hormonbehandlung zeigt keine gravierenden Nebenwirkungen.

Unter einer Gestagentherapie kann es zu Gewichtszunahme, Muskelkrämpfen und Tremor, vaginalen Blutungen, Thromboembolien, Thrombosen und Thrombophlebitiden, Verschlechterung eines Diabetes mellitus, Verschlechterung einer Hypertonie sowie Übelkeit und Erbrechen kommen.

Bei der Tamoxifentherapie ist u.a. die Hyperkalzämie zu beachten. Unter Aminoglutethimid treten vor allem Hautreaktionen, Übelkeit und Lethargie auf. Alle diese Nebenwirkungen sind grundsätzlich bei Absetzen der Behandlung reversibel.

3. CHEMOTHERAPIE

Die Chemotherapie ist bis heute nicht häufig eingesetzt worden. Die Erfahrung mit Chemotherapie beim Korpuskarzinom ist ungenügend, die bisherigen Untersuchungsergebnisse konnten keine überzeugenden Behandlungserfolge zeigen.

Die oft älteren Patientinnen weisen häufig internistische Begleiterkrankungen auf (kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Adipositas), welche die Indikation und Toleranz einer Chemotherapie einschränken. Außerdem spricht das Korpuskarzinom auf Strahlentherapie und Hormontherapie relativ gut an, so daß diese Möglichkeiten als Methoden der ersten Wahl herangezogen werden.

Zu den wirksamsten Zytostatika zählen in erster Linie Adriamycin und Cisplatin. Im Rahmen der Nebenwirkungen ist die Kardiotoxizität von Adriamycin zu beachten, die eine chronische Kardiomyopathie zur Folge haben kann. Cisplatin ist nephro-, neuro- und ototoxisch.

4. RADIOTHERAPIE

Die Radiotherapie hat bei der Behandlung vom Endometriumkarzinom einen sehr hohen Stellenwert.

Sie kann als primäre Therapie allein oder prä- und/oder postoperativ zur Anwendung kommen. Unterschieden werden die intrakavitäre und die perkutane Bestrahlungsarten.

Intrakavitäre Bestrahlung (Brachytherapie)

Das Prinzip besteht im Einbringen von geeigneten Gammastrahlern in Vagina und/oder Uterus.

Als die bewährteste Therapieform galt lange Zeit die Radiumbestrahlung, die heute fast vollständig durch das HDR - Afterloading-Verfahren ersetzt wurde.

Bei der Radiumbestrahlung wurden meist in zwei bis drei Sitzungen im Abstand von 1-2 Wochen Radiumpräparate in Sonden unterschiedlicher Form und Länge eingelegt und unmittelbar am Tumor für 12-24 Stunden in situ belassen.

Aufgrund der hohen Halbwertszeit des Radiums von 1600 Jahren kann eine konstante Dosisleistung gewährleistet werden. Auf der anderen Seite bedeuten lange Bestrahlungszeiten - aufgrund der relativ geringen Dosisleistung - und hohe Gammaenergie eine hohe Strahlenbelastung besonders für das Personal.

Für die Patientin besteht neben dem hohen Thromboserisiko durch die langen Liegezeiten im abgeschlossenen Raum die Gefahr eines psychischen Traumas. Besonders aus Strahlenschutzbestrebungen wurde die Radiumtherapie in den letzten zwei Jahrzehnten durch das alternative Afterloading-Verfahren ersetzt und wird heute nicht mehr angewendet.

Beim Afterloading-Verfahren ist die Strahlenbelastung für das Personal weitgehend beseitigt, die Behandlungsdauer verkürzt.

Ein oder mehrere Applikatoren werden in das Cavum uteri bzw. in die Vagina gelegt. Über Fernsteuerung wird der Strahler in den Applikator geschoben und kann auch so am Ende der Behandlung wieder zurückgezogen werden.

Als Strahlenquellen dienen vorwiegend Iridium-192, Caesium-137 und Cobalt-60. Es kann eine niedrige Dosis in einem langen Zeitraum oder eine hohe Dosis in einem kurzen Zeitraum verabreicht werden. Entsprechend der Dosisleistung spricht man dann von einem Langzeit-Afterloading (low dose rate = LDR) bzw. Kurzzeit-Afterloading (high dose rate = HDR). Es wird von einer Überlegenheit des HDR- gegenüber dem LDR-Verfahren berichtet, auch wenn bei der Kurzzeitbehandlung mehr Nebenwirkungen beobachtet werden (20)

Bei der vaginalen Brachytherapie werden zylindrische Kunststoffapplikatoren von 5-9 cm Länge und einer Dicke von 2-3 cm angewendet. Bei der adjuvanten postoperativen Brachytherapie umfaßt das Zielvolumen die kraniale Hälfte der Vagina oder auch die gesamte Scheidenlänge. Bei Befall der Vagina durch den Primärtumor oder bei Vaginalrezidiv muß das Zielvolumen individuell gewählt werden. Ist im Rahmen der adjuvanten postoperativen Radiotherapie die vaginale Brachytherapie die alleinige Behandlungsform, so werden Einzeldosen von 7,0-7,5 Gy in 0,5 cm Wandtiefe (entsprechend etwa 10 Gy an der Scheidenoberfläche) eingestrahlt. Es erfolgen in der Regel 3-4 Applikationen in wöchentlichem Abstand.

In der Kombination mit perkutaner Therapie wird bei identischer Einzeldosis meist eine Gesamtdosis von 14-22,5 Gy in 0,5 cm Vaginalwandtiefe in 1-3 Sitzungen appliziert.

Bei Tumorbefall der Vagina erfolgt die vaginale Brachytherapie meist in Kombination mit der intrauterinen Brachytherapie. Je nach zusätzlicher perkutaner Radiotherapie liegt die Dosis meist bei 6x7,0-7,5 Gy in

0,5 cm Vaginalwandtiefe (entsprechend insges. 60 Gy an der Vaginaloberfläche) (26).

Im Rahmen einer intrauterinen Brachytherapie wird bei kleinem Uterus meist ein gebogener Stift als Applikator verwendet. Bei größerem Uterus können zwei miteinander gekoppelte Stifte eingesetzt werden, deren Spitzen zu den Tubenabgängen gerichtet sind. Möglich ist auch die Verwendung von eier- oder pilzförmigen Applikatoren, mit denen der Uterus gefüllt wird. Das Zielvolumen der intrauterinen Brachytherapie erfaßt die gesamte Uteruswand bis zur Serosa. Die erforderliche Einzeldosis, bezogen auf die Uterusoberfläche, beträgt 6,0-7,5 Gy. Mit dieser Einzeldosis werden 6 Sitzungen angestrebt. Wenn die Umriss des zu behandelnden Uterus nicht zur Verfügung stehen, kann auch auf eine Linie dosiert werden, die 2 cm lateral des Applikators liegt. Bei einem normal großen Uterus ist das daraus resultierende Zielvolumen so, daß es den Uterus weitgehend umschließt. Die Lage der Applikatoren wird durch eine Röntgenkontrolle in 2 Ebenen dokumentiert. Ebenso wird zur Qualitätssicherung die Dosis an Blase und Rectum gemessen (26).

Perkutane Bestrahlung

Die perkutane Bestrahlung ist eine externe Bestrahlungsart, bei der Telekobaltgeräte oder Linearbeschleuniger zum Einsatz kommen. Dabei sollen vor allem Strukturen außerhalb des Uterus (Parametrien, pelvine und evtl. paraaortale Lymphabflußwege), die durch die intrakavitäre Bestrahlung nicht erfaßt werden, strahlentherapeutisch behandelt werden.

Die Bestrahlungsvolumina werden auf der Basis von individuellen CT- oder MR-Schnittbildern in verschiedener Schichtführung mit Hilfe eines rechnergestützten Planungssystems festgesetzt. Das Zielvolumen kann dann in unterschiedlichen Techniken bestrahlt werden. Das Becken sollte möglichst über eine 4-Felder-Technik (Box-Technik) bestrahlt werden. Man erreicht so eine homogene Dosisverteilung im Becken. Bei der Boxtechnik erfolgt neben der ventralen und dorsalen Einstrahlrichtung die Aufsättigung des Beckens über 2 zusätzlich seitliche Felder. So können Teile der Blase und auch des Darms geschont werden. Die Anwendung von Individuellblöcken ist obligat.

Die wegen der Lagevariabilität des Uterus nicht unproblematische Ausblockung des afterloadingbelasteten Volumens erfolgt am günstigsten, wenn das Zielvolumen dann nur noch über ein ventrales und dorsales Stehfeld bestrahlt wird. Eine Aufsättigung der Beckenwände bds. ist auch über eine biaxiale bisegmentale Rotationsbestrahlung möglich. Deren Planung ist jedoch problematischer. Die Einzeldosis der Perkutanbestrahlung beträgt 1,8-2,0 Gy. Bestrahlt wird 5-mal in der Woche bis zu einer Gesamtsosis von etwa 50 Gy.

Präoperative Bestrahlung

Der Einsatz einer präoperativen intrakavitären Bestrahlung erfolgte aufgrund der Annahme, daß eine Devitalisierung des Tumors und eine Verödung der regionären Lymphabflußgebiete erzielt wird. Jedoch konnte sich die Vorbestrahlung nicht etablieren. Neben der Verlängerung der Zeitspanne bis zur Operation kann es zu Komplikationen durch die intrakavitäre Applikation und möglicherweise zu Tumoraussaat kommen, die zu Metastasierung führen kann. Pathologische Befunde (z.B. Invasionstiefe) können durch die strahlenbedingten Gewebsschäden maskiert werden. Auch die Spätfolgen an Blase und Darm sind nicht unerheblich.

Die erhoffte Verminderung von Scheidenrezidiven ließ sich durch diese Bestrahlungsform nicht erreichen. Nur in einzelnen Fällen, z.B. zur akuten Blutstillung vor einer Operation, kann die Anwendung des Verfahrens sinnvoll sein.

Postoperative Bestrahlung

Nach vorliegenden randomisierten Studien von AALDERS (2), ROBERTS (33), CREUTZBERG (6) ergibt sich folgende Indikation zur adjuvanten radioonkologischen Therapie je nach Stadium (26):

1.)

Patientinnen nach komplettem postoperativem Staging, d.h. Hysterektomie, bilateraler Adnexektomie und pelviner/paraaortaler Lymphadenektomie:

Ausreichende retro- und besonders prospektiv erhobene Daten hierzu liegen nicht vor, so daß zum Teil nach Analogieschlüssen verfahren werden muß. Grundsätzlich muß bedacht werden, daß durch die Kombination aus solchen operativen Eingriffen mit perkutaner postoperativer Radiotherapie die Komplikationsquote eindeutig erhöht ist, insbes. an frühen und späten Darmreaktionen und an Lymphödemen der unteren Extremitäten. Wie auch bei weniger umfangreichen Operationen müssen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, praeexistente Darmerkrankungen, Gefäßerkrankungen und postoperative Komplikationen berücksichtigt werden.

pT1a,b pN0 M0:

Im allgemeinen ist keine postoperative Radiotherapie nötig. Bei Vorliegen von Risikofaktoren wie G3 und Nachweis von Tumorzellen in Blut- und Lymphgefäßen kann, auch unter Berücksichtigung der sehr geringen Komplikationsdichte, die Indikation zur postoperativen vaginalen Brachytherapie gestellt werden (ORR et al., 31). Eine perkutane Radiotherapie ist nicht indiziert.

PT1c pN0, pT2a,b pN0 und pT3a pN0 M0:

Auch hier kann bei den o. g. Risikofaktoren eine postoperative vaginale Brachytherapie sinnvoll sein. Die Indikation zur perkutanen postoperativen Radiotherapie ist auch bei diesen Stadien recht unklar und eher selten gegeben, z.B. bei hohem Lokalrezidivrisiko aufgrund unsicheren Resektionsstatus, initial großer Tumormasse und schlechtem Differenzierungsgrad. Unter Umständen kann in solchen Fällen individuell die Indikation zu einer kleinvolumigen, auf die Risikoregion beschränkten Radiotherapie gestellt werden. Angemerkt werden kann, daß in der derzeit laufenden GOG-Studie 156 bei solchen Tumoren obligat die adjuvante Radiotherapie angewandt wird, randomisiert ggü. einer zusätzlichen Chemotherapie mit Cisplatin und Adriamycin (HOGBERG, 13); ein ähnliches Regime läuft in der NSGO-Studie. Eine solche Kombination hat bei den prognostisch ungünstigen serös-papillären Carcinomen relativ gute Resultate gebracht (BANCHER-TODESKA et al., 3).

PT3b pN0 M0:

Hier dürfte eine postoperative Brachytherapie der gesamten Restvagina immer indiziert sein. Über eine evtl. zusätzliche perkutane Radiotherapie muß individuell entschieden werden.

PT4a pN0 M0:

Auch hier muß die Indikation individuell getroffen werden.

PN1-Fälle:

Auch hier liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine klare Entscheidung ermöglichen. Die Tendenz geht (neben der sicherlich unproblematischen vaginalen Brachytherapie) eher auch zur perkutanen Becken- (und evtl. paraaortalen) –Lymphknotenbestrahlung, wenn das Ausmaß des Lymphknotenbefalls groß ist, die Lymphknotenkapsel durchbrochen war und die Radikalität der Lymphadenektomie in Zweifel gestellt werden muß. Bei Fehlen einer Lymphadenektomie der paraaortalen Lymphknoten sollten diese mit sehr sorgfältiger Technik zur Schonung von Dünndarm, Nieren und Myelon perkutan mit 45-50 Gy bestrahlt werden. Bei histologisch gesichertem Befall der paraaortalen Lymphknoten und damit erhöhtem Risiko an Fernmetastasen ist nur in Einzelfällen eine postoperative Radiotherapie zu erwägen.

2.)

pNx-Patientinnen zu denen streng genommen auch die Pat. nach pelvinem/paraaortalem Lymphknotensampling gezählt werden müssen:

Nach wie vor dürfte es sich im gesamten Krankengut nach Hysterektomie und Adnexektomie um die häufigste Situation handeln, zumal ausgedehnte Lymphadenektomien bei den häufigen Komorbiditäten und dem hohen Durchschnittsalter des Corpuscarcinomkollektivs zum Teil kontraindiziert sind und Hinweise vorliegen wie z.B. in der prospektiven nichtrandomisierten COSA-Studie, daß die Ergebnisse nach Lymphadenektomie mit denen nach eingeschränkter Operation und postoperativer Radiotherapie gleichwertig sind. Randomisierte Studien hierzu fehlen allerdings.

cN0:

Bei bildmorphologischem Ausschluß von pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen richtet sich die Indikation zur vaginalen Brachytherapie und zur perkutanen Becken-, evtl. auch paraaortalen Lymphknotenbestrahlung nach der Wahrscheinlichkeit dort zu erwartender Rezidive. Die folgenden Indikationen stimmen mit denen des Royal Marsden, des M. D. Anderson und der Wiener Universitätsklinik überein.

Stadium I A G1-2:

Keine adjuvante Radiotherapie.

Stadium I B G1-2:

Alleinige vaginale Brachytherapie.

Stadium I A G3:

Vaginale Brachytherapie +/- perkutane pelvine Radiotherapie.

Stadien I B G3 und I C G1-3:

Kombination aus vaginaler Brachytherapie und pelviner perkutaner Radiotherapie.

Stadien II und III:

Kombination aus vaginaler Brachytherapie und perkutaner pelviner Radiotherapie.

Stadium IV:

Hier sind nur individuelle Einzelentscheidungen möglich.

Es gibt Hinweise darauf (retrospektive Studie von GREVEN et al., 10), daß in den Stadien I und II das Weglassen der Brachytherapie aus der Kombinationsbehandlung unter Umständen keine schlechteren Ergebnisse nach sich zieht.

cN1:

Hier steht bei klinischem Befall der pelvinen Lymphknoten die Perkutantherapie im Vordergrund, wobei die Radiotherapie der paraaortalen Lymphknoten mit etwa 45 Gy ernsthaft in Erwägung gezogen werden muß (am besten sequentiell). Bei klinischem geringfügigen Befall der paraaortalen Lymphknoten sollten beide Zielvolumina (Einzelentscheidung: simultan oder sequentiell) erfaßt werden, bei ausgedehntem Befall der paraaortalen Lymphknoten mit dem implizierten hohen Fernmetastasenrisiko empfiehlt sich eine Kombination mit zytostatischer Therapie. Bei klinischem Befall der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, insbes. aber bei geringfügigem Peritonealbefall, muß die Ganzabdomenbestrahlung in Erwägung gezogen werden, deren Stellenwert trotz ermutigender Resultate (MARTINEZ et al., POTISH, 27, 32) noch nicht endgültig abgeschätzt werden kann.

Nach R1- und bes. R2-Resektionen ist nach nicht die komplette Lymphadenektomie beinhaltenden Operationen eine großzügige perkutane Radiotherapie mit Aufsättigung der Hochrisikoregion indiziert, nach Operationen mit Lymphadenektomie dagegen von vornherein eine kleinvolumige perkutane (u.U. auch interstitielle) Radiotherapie.

Primäre Bestrahlung

Liegt aufgrund lokaler Tumorausbreitung oder bei Bestehen von schweren, bedrohlichen Nebenerkrankungen Inoperabilität vor, kann eine primäre Strahlentherapie induziert sein. Die Ergebnisse einer primären Radiotherapie sind schlechter als jene einer primären Chirurgie oder einer Chirurgie mit postoperativer Bestrahlung, natürlich auch durch die ungünstige Patientinnenselektion bedingt. Sie darf daher nur im Ausnahmefall als Alternative zu einer operativen Behandlung gesehen werden.

Aber auch dann steht mit der ausschließlichen Strahlentherapie eine kurative und erfolgversprechende Behandlungsmethode zur Verfügung wie die neuen Studien von ROSE et. al. 1993, KNOCKE et. al. 1997 und NGUYEN und PETEREIT 1998 zeigen (15, 34, 30).

Dabei kann sowohl die intrakavitäre als auch die perkutane Methode zur Anwendung kommen. Häufig wird die Kombination der beiden gewählt. Man spricht dann von kombinierter Strahlentherapie.

Dabei steht die Bestrahlung von Uterus und Scheide im Vordergrund.

Folgende Empfehlung bezüglich der Indikation wird vom Tumorzentrum München (26) ausgesprochen: Die FIGO-Klassifikation beruht auf der alten klinischen Klassifikation, die nur noch für Patientinnen anzuwenden ist, die primär bestrahlt werden.

FIGO Stadium I:

Im Stadium I kann eine alleinige HDR-Brachytherapie mit Einzeldosen von 7,0-7,5 Gy, dosiert auf die Uterusoberfläche, bis zu einer Gesamtdosis von mindestens 42-45 Gy erfolgen. Bei Hinweis auf eine tiefe myometrane Infiltration und Einbruch in Lymph- und Blutgefäße, sollte die zusätzliche perkutane Bestrahlung erwogen werden. In diesem Falle würden die Empfehlungen zum FIGO-Stadium II-III B gelten.

FIGO Stadium II-III B:

Es sollte eine intrakavitäre HDR-Brachytherapie mit Einzeldosen von 7,0-7,5 Gy, dosiert auf die Uterusoberfläche, bis ca. 30 Gy, und zusätzlich eine perkutane Bestrahlung von Uterus und pelvinen Lymphabflüssen bis zu Gesamtdosen von 45-50 Gy mit Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy erfolgen. Die Frage des Ausblockens der Region der Brachytherapie ist umstritten. Nachteil dieser Technik ist bei bekannter Lagevariabilität des Uterus die Unsicherheit über die genaue Lokalisierung von Unter- oder Überdosierungen. Die Dosis im Bereich der Beckenwände sollte mindestens 45 Gy betragen. Bei Befall der Vagina muß die gesamte Vagina ins Zielvolumen einbezogen werden.

FIGO III C, IV A:

Im Falle des Vorliegens von pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. Infiltration von Blase oder Rectum ist die Wahrscheinlichkeit einer Heilung als gering einzustufen. Die Behandlungskonzepte richten sich nach individuellen Gegebenheiten wie dem Alter der Pat., dem Allgemeinzustand, dem Tumorzellen, speziell der Ausdehnung der lymphogenen Metastasierung und möglichen Komorbiditäten. Entsprechend sollte individuell über die Kombination von intrakavitärer Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung sowie über die Höhe der Einzeldosis und der Gesamtdosis entschieden werden.

Bei jüngeren Patientinnen in gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten ohne ausgedehnte pelvine lymphogene Metastasierung sollte der Versuch einer kurativer Therapie unternommen werden. Die Dosierung der Bestrahlung und die Technik orientieren sich an den Ausführungen zum Stadium

II-III B. Im Bereich befallener pelviner Lymphknoten sind kleinvolumige Gesamtdosen bis ca. 56-60 Gy in Abhängigkeit von der Verträglichkeit der Behandlung anzustreben.

Bei Verdacht auf Befall der paraaortalen Lymphknoten ist in der Regel nur noch eine palliative Zielsetzung realistisch, da die Patientinnen häufig Fernmetastasen, insbes. in der Lunge entwickeln. Die Indikation zur Bestrahlung des Primärtumors erfolgt individuell. Ob die Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten simultan zur Bestrahlung des Primärtumors erfolgt oder erst nach Abschluß der Beckenbestrahlung, muß individuell entschieden werden. Die Gesamtdosis im Bereich der paraaortalen Lymphknoten beträgt 45- ca. 50 Gy unter möglichst guter Schonung der Nieren und des Dünndarms. Die zusätzliche Gabe einer Chemotherapie sollte im Rahmen von Studienprotokollen erfolgen.

Bestrahlungsplanung

Ein optimaler Bestrahlungsplan führt zu einer möglichst homogenen Dosis im Zielvolumen und einer möglichst niedrigen Dosis im benachbarten Gewebe.

Voraussetzung für die Qualität der Strahlenbehandlung ist eine exakte dreidimensionale Lokalisation des Tumors. Diese beinhaltet die Bestimmung der Grenzen des Zielvolumens, basierend auf den Kenntnissen der histologischen und topographischen Tumordiagnose, dem typischen Ausbreitungsmuster und der klinischen Diagnostik der Patientin. Risikobereiche, (nichttumortragende Gewebe oder Körperbereiche innerhalb des bestrahlten Volumens) müssen festgelegt werden.

Die Gesamtdosis, die einen Kompromiß zwischen der Dosis, die vom gesunden Gewebe noch toleriert wird, und der Dosis, die zur Zerstörung des Tumors notwendig ist darstellt, kann etwas geringer gewählt werden für kleine, gut vaskularisierte Tumoren. Für große, infiltrierend wachsende, im Zentrum hypoxische Tumoren ist eine höhere Gesamtdosis anzustreben.

Ist das Zielvolumen klein (bis etwa 100 cm³), die Patientin nicht zu alt und nicht zu schwach, dann stellt das Bestrahlungsschema der Wahl eine Wochendosis von 10 Gy in der Fraktionierung von 5x2 Gy dar. Bei ausgedehnteren Zielvolumina oder geschwächter Patientin soll die Wochendosis auf 9 Gy (5x1,8Gy) reduziert werden, um weniger schwere Nebenwirkungen zu erzeugen. (25, 37)

IV. KOMPLIKATIONEN DER RADIOTHERAPIE

Das sehr teilungsaktive Tumorgewebe ist strahlensensibel. Die ionisierenden Strahlen, die im Rahmen einer Strahlentherapie auf den Tumor gerichtet werden, führen zu Verzögerung oder Hemmung der Zellproliferation.

Dieser Prozeß ist dosisabhängig: je höher die Dosis, desto größer auch die Wirkung am Tumor.

Von Strahlen getroffene Zellen können sich allerdings auch wieder erholen und evtl. sogar proliferieren.

Auch gesundes Gewebe wird der Strahlung ausgesetzt. Die Tumorzellen und Zellen des gesunden Gewebes zeigen im allgemeinen unterschiedliche und individuelle Empfindlichkeit gegenüber Strahlung.

Bei der Therapieplanung muß die Empfindlichkeit, besonders die des gesunden Gewebes, berücksichtigt werden. Die Toleranzdosis darf dabei möglichst nicht überschritten werden. Sie setzt der Strahlentherapie Grenzen.

Die Strahlentherapie kann mit Nebenwirkungen verbunden sein. Es lassen sich akute Nebenwirkungen und Spätfolgen unterscheiden.

Akute Reaktionen ereignen sich insbesondere in sich schnell teilenden gesunden Geweben wie Knochenmark, Dünndarm und Haut. Sie treten noch während der Strahlenbehandlung oder unmittelbar danach auf. Sie sind meist reversibel.

Zu den Spätfolgen zählen Strahlenreaktionen, die nach der Behandlung noch bis zu einem halben Jahr bestehen oder erst danach auftreten. Sie sind eher selten, können aber zu erheblicher Morbidität und in Einzelfällen sogar zum Tode führen.

Art, Ausmaß und Zeitpunkt des Auftretens der Früh- wie Spätfolgen sind unterschiedlich.

Bei perkutaner Bestrahlung wird das gesamte kleine Becken betroffen, während eine Kontakttherapie nur die unmittelbare Umgebung der Scheide oder des Uterus belastet.

Bei der häufig eingesetzten kombinierten Strahlentherapie addiert sich zu den Nebenwirkungen der Perkutantherapie noch die lokale Reaktion durch die Kontakttherapie in Nachbarschaft der Applikatoren.

Ebenso bestimmend für das Ausmaß der Nebenwirkungen sind die Strahlendosis und Dosisleistung, die Größe des bestrahlten Volumens, Allgemeinzustand der Patientin und individuelle

Strahlenempfindlichkeit. Ein hohes Alter, Adipositas, chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Arteriosklerose und vorangegangene abdominale Operation erhöhen i.a. das Komplikationsrisiko.

Der Einsatz von modernen Hochvolttherapiegeräten und der rechnergestützten

Bestrahlungsplanungssysteme ermöglichen eine individuelle Dosis- und Dosisverteilungsberechnung. Die

Strahlennebenwirkungshäufigkeit konnte zwar reduziert werden, eine gewisse Quote bleibt aber bei einer effektiven Strahlentherapie unvermeidbar.

1. ALLGEMEINE STRAHLENREAKTION UND REAKTION DES KNOCHENMARKS

Insbesondere gegen Ende der Strahlentherapie klagen Patientinnen häufig über Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen, seltener über Schwindel oder Kopfschmerzen.

Durch eine Immunsuppression infolge der Bestrahlung kommt es zum Abfall der Lymphozyten. Als Folge der Depression der Myelopoese kann es zu einer Verringerung der Granulozyten, Thrombozyten und deutlicher Verringerung der Erythrozyten kommen.

Das Ausmaß der Blutbildveränderungen hängt v. a. von der Menge des im Behandlungsvolumen liegenden blutbildenden Knochenmarks ab.

Gradeinteilung der akuten Strahlenreaktion des Blutbildes nach R. Döker (7)

Grad I	Leukozyten	3.000-4.000/mm ³
	Thrombozyten	90.000 - 130.000/mm ³
	Neutrophile Granulozyten	1.500 - 1.900/mm ³
	Hämoglobin	9,5 - 11 g/dl
	Hämatokrit	28 - 32%
Grad II	Leukozyten	2.000 - 3.000/mm ³
	Thrombozyten	50.000 - 90.000/mm ³
	Neutrophile Granulozyten	1.000 - 1.500/mm ³
	Hämoglobin	< 9,5 g/dl
	Hämatokrit	< 28 %
Grad III	Leukozyten	1.000 - 2.000/mm ³
	Thrombozyten	25.000 - 50.000/mm ³
	Neutrophile Granulozyten	500 - 1.000/mm ³
	Hämoglobin	Erythrozytentransfusionen erforderlich
Grad IV	Leukozyten	< 1.000/mm ³
	Thrombozyten	< 25.000/mm ³ oder spontane Blutung
	Neutrophile Granulozyten	< 500/mm ³ oder Sepsis

2. STRAHLENREAKTION DER HAUT

Während man früher kräftige Hautreaktionen sehen konnte, kann heute durch die Hochvolttherapie die Haut weitgehend geschont bleiben. Nur noch selten kommt es zu Hautreaktionen, deren Ausmaß starken individuellen Schwankungen unterliegt.

Akute Strahlenreaktionen der Haut äußern sich in der Erythembildung, das in eine Bräunung und Schuppung der Haut übergehen kann. Besonders in der Analfalte kann es zu feuchter Epitheliolyse kommen.

Gradeinteilung der akuten Strahlenreaktion der Haut nach R. Döker (7)

Grad I	Folikuläres, schwaches oder trübes Erythem Haarverlust Trockene Epitheliolyse Verminderte Transpiration
Grad II	Zartes oder helles Erythem Fleckige, feuchte Epitheliolyse Mäßiggradiges Ödem
Grad III	Konfluierende, feuchte Epitheliolyse außer in Hautfalten Eindrückbares Ödem
Grad IV	Ulkus Blutung Nekrose

Nur noch selten und von den Frühreaktionen weitgehend unabhängig können radiogene Spätfolgen auftreten.

Charakteristisch sind dann atrophische Veränderungen des Epiderms mit fleckiger Hyper- und Depigmentierung, Teleangiektasen und Sklerosierung der Kutis und Subkutis.

Narbenbildungen mit Verziehungen und Funktionsstörungen sowie das Auftreten von Hautulzera sind

möglich.

Im Bereich des subkutanen Gewebes kann es zu (radiogenen) Fibrosen kommen.

Lymphabflußstörungen in Form von Lymphödemen und Schäden an Gefäßen und Nerven können die Folge sein.

3. STRAHLENREAKTION DER VAGINA

Die Vaginalschleimhaut kann akut auf Strahlen in Form einer Mukositis mit einem Erythem, fleckigen serösen oder blutigen Auflagerungen reagieren.

Gradeinteilung der akuten Strahlenreaktion der Schleimhäute nach R. Döker (7)

Grad I	Erythem Schwache, nicht therapiebedürftige Schmerzen
Grad II	Fleckige Mukositis evtl. mit entzündlichen serösen oder blutigen Auflagerungen Milde therapiebedürftige Schmerzen
Grad III	Konfluierende fibröse Mukositis Schwere betäubungspflichtige Schmerzen
Grad IV	Ulkus Blutung Nekrose

Im Rahmen der Spätfolgen kommt es bei ungenügender Prophylaxe zu Verklebungen der Scheide, was eine Früherkennung von Lokalrezidiven und die Vita sexualis beeinträchtigt.

Am stärksten in Mitleidenschaft gezogen werden Organe , die sich in unmittelbarer Nachbarschaft des Uterus und damit im Zielvolumen der Strahlentherapie befinden. Aufgrund unterschiedlicher Toleranzdosis reagieren sie unterschiedlich. Am empfindlichsten reagiert der Dünndarm, gefolgt vom Dickdarm, der Harnblase und den Ureteren.

Die Topographie der einzelnen Organe zum Bestrahlungsvolumen bestimmt entscheidend die Häufigkeit der Nebenwirkungen.

4. STRAHLENREAKTION DER BLASE UND DER OBEREN HARNWEGE

Frühreaktionen der Strahlentherapie an der Blase treten meist schon während einer Behandlung auf und bilden sich nach Therapieende folgenlos zurück (44). Die Beschwerden werden durch akute entzündliche Reaktionen der Blasenschleimhaut hervorgerufen. Häufig besteht gleichzeitig ein Harnwegsinfekt.

Die Zystitiden äußern sich in erster Linie durch Harndrang, Dysurie und Pollakisurie, manchmal durch Hämaturie und Inkontinenz.

Gradeinteilung der akuten Strahlenreaktion der urogenitalen Organe nach R. Döker (7)

Grad I	Häufigkeit des Wasserlassens oder Nykturie doppelt so häufig wie vor Beginn der Behandlung Dysurie, nicht therapiebedürftiger Harndrang
Grad II	Harndrang oder Nykturie weniger als einmal pro Stunde. Dysurie, Harndrang oder Blasenkrämpfe, die lokalwirksame Schmerzmittel erfordern
Grad III	Harndrang oder Nykturie stündlich oder häufiger Dysurie, Beckenschmerzen oder Blasenkrämpfe, die zentral wirksame Schmerzmittel erfordern Starke Hämaturie mit oder ohne Abflußstörung

Grad IV	Hämaturie, die Transfusionen erfordert Akuter Blasenverschluß, der nicht durch eine Abflußstörung bedingt ist Ulkus Nekrose
---------	---

Bei den Ureteren wird meist der prävesikale Bereich belastet. Bei einer kombinierten Therapie addiert sich dort die Dosis durch die Kontakttherapie zur perkutanen Dosis.

Eine Ureterstenose kann die Folge sein.

Nicht alle Veränderungen an den Ureteren sind jedoch der Strahlentherapie anzulasten.

So können präexistente Tumorinfiltrationen oder expansives Tumorwachstum die Ureteren stenosieren.

Auch Operationen können narbige Stenosen am Ureter bewirken.

5. STRAHLENREAKTION DES DARMS

Der Intestinaltrakt reagiert am empfindlichsten auf eine Strahlentherapie. Besonders gefährdet sind die wenig mobilen Darmanteile (Sigmaschleife, Rektum, terminales Ileum, Zökum). Die beweglichen Darmschlingen liegen mal im, mal außerhalb des bestrahlten Volumens und erhalten so eine geringere Strahlendosis.

Durch die Einwirkung der Strahlen werden Mitosen im Bereich der Darmschleimhaut reduziert. Die Zotten werden kürzer und damit die für die Nahrungsaufnahme zur Verfügung stehende Oberfläche des Darms. Exkretions- und Resorptionsstörungen sind die Folge.

Radiogene Veränderungen an den Gefäßen in Form von Endothelschwellungen führen zu einer verminderten Durchblutung des Darms. Permeabilitätssteigerungen der Gefäße führen zu Ödembildungen im Bereich der Subserosa und Serosa.

Während der Behandlung klagen Patientinnen über Blähungen, Diarrhoen, lang anhaltendes Völlegefühl oder in seltenen Fällen über krampfartige Leibscherzen. Bei anderen treten als akute Zeichen der Darmreaktion Tenesmus (beständiger schmerzhafter Stuhlgang), Schleimabsonderung oder blutiger Stuhl auf.

Nach hoher Dosis sind Ulzerationen, Nekrosen mit Perforationsgefahr oder Fistelbildung möglich.

Gradeinteilung der akuten Strahlenreaktion des unteren Verdauungstraktes nach R. Döker (7)

Grad I	Gesteigerte Frequenz ode Änderung der Stuhlgewohnheiten, ohne daß eine Therapie erforderlich ist. Rektales Mißempfinden ohne Schmerzmittelbedarf.
Grad II	Schleimabsonderung, ohne daß Vorlagen erforderlich sind. Durchfall, der mit Parasympatholytika behandelt werden muß. Analgetika-bedürftige Bauch- oder Enddarmschmerzen.
Grad III	Schleim- oder Blutabsonderung, so daß Vorlagen erforderlich sind. Durchfall, der parenterale Ernährung erfordert. Geblähter Bauch (eine Abdomenübersichtsaufnahme zeigt geblähte Darmschlingen).
Grad IV	Subakuter oder akuter Darmverschluss. Fistelbildung mit Perforation. Gastrointestinaler Blutverlust, so daß Erythrozytenkonzentrate gegeben werden müssen. Bauchschmerzen oder Tenesmus, die Entlastung durch eine Sonde oder Darmumleitung erfordern.

Wegen präexistenter Gefäßschäden reagiert der Darm diabetischer Patientinnen und Hypertoniker auf Strahlen besonders empfindlich.

Als Spätfolgen kann sich dosisabhängig eine Degeneration der Arteriolen des Darms entwickeln. Fibrosen und Nekrosen sind gefürchtet. Chronische Proktitiden und Sigmoiditiden können auftreten.

Möglich ist, z. B. durch Darmstenosierung, auch ein radiogener Ileus, der manchmal nicht leicht zu diagnostizieren ist.

Auch Zweittumoren werden als eine Komplikation der Strahlentherapie eingestuft. Sie werden innerhalb von vielen Jahren, vielen Jahrzehnten nach der Primärtherapie beobachtet. Sie können im Bereich der Blase, des Darms, der Haut und der Weichteile auftreten.

V. Patientengut und Methode

Zielgruppe der vorliegenden Untersuchung waren 170 Patientinnen, die sich in der Zeit vom 01.01.1985 bis zum 31.05.1995 zur Strahlenbehandlung eines Endometriumkarzinoms in das Strahleninstitut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie des Klinikums Ingolstadt begaben.

Der weitaus größte Teil der Patientinnen, nämlich 151, wurde operiert und bestrahlt, während eine kleine Gruppe von 16 Patientinnen ausschließlich radiologisch behandelt wurde. 3 Patientinnen wurden ausschließlich operativ versorgt.

Die Einweisung zur Strahlentherapie erfolgte zu einem Teil (etwa zur Hälfte) von der Frauenklinik des Klinikums Ingolstadt, zum anderen Teil wurden die Patientinnen von Kreiskrankenhäusern der näheren Umgebung zugewiesen.

Mit Hilfe eines Erhebungsbogens wurden die für die Untersuchung relevanten Daten retrospektiv aus den Krankengeschichten erfaßt.

Bei der Erstellung des Erhebungsbogens dienten Krankengeschichten, denen allgemeine und anamnestische Angaben, klinische Befunde, Angaben zur Therapie und Ergebnisse der Therapie entnommen werden konnten.

Anschließend wurde durch Kontaktaufnahme mit weiterbehandelnden Haus- und Frauenärzten sowie mit den Patientinnen selbst Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf eingeholt. Die Information beinhaltete eventuell aufgetretene Rezidive und Metastasen, Überlebenszeit und eventuell aufgetretene Strahlenwirkungen und Spätfolgen.

Die so gewonnenen Daten wurden ausgewertet. Als Grundlage diente das Statistikprogramm SPSS.

Die meist durchgeführte Operation war die abdominale Hysterektomie mit beidseitiger Adnektomie über einen Längsschnitt mit Inspektion der Lymphstationen und in manchen Fällen mit pelviner Lymphonodektomie.

Somit wurde ein exaktes intraoperatives Staging garantiert. Nach einer etwa vierwöchigen postoperativen Regenerationsphase wurden die Patientinnen der Strahlentherapie zugeführt.

Die perkutane Bestrahlung der Endometriumkarzinom-Patientinnen im Strahleninstitut am Klinikum Ingolstadt wurde mit dem Cobalt-60-Gerät, vor allem aber am Linearbeschleuniger Saturne 15 (12MV Photonen) durchgeführt.

In der Regel wurde eine Gesamtherddosis von 45 Gy appliziert, fraktioniert in fünf Sitzungen pro Woche, mit jeweils 1,8 Gy Einzelherddosis. Dabei wurde im allgemeinen über ventrodorsale Gegenfelder des kleinen Beckens mit Aufsättigung über zwei seitliche Felder bestrahlt (= 4-Felder-Technik).

Die Erstellung der Dosisverteilungsplanung erfolgte mit dem computerisierten Bestrahlungsplanungssystem Synerplan; die korrekte Einstellung der vorgegebenen Bestrahlungsparameter und eine umfassende Protokollierung wurden mit einem eigenentwickelten Verifikationssystem überprüft bzw. bewerkstelligt.

Zur intrakavitären Bestrahlung der Patientinnen wurde das Afterloading-Verfahren verwendet, wobei das HDR-Afterloading-Gerät Facts zum Einsatz kam.

Bei den operierten Patientinnen wurden 2 bis 5 intravaginale Afterloading-Sitzungen im Abstand von einer Woche durchgeführt, mit einer jeweiligen Einzelherddosis zwischen 5 und 7 Gy pro Sitzung.

Die Messung der Strahlenbelastung von Blase und Rectum wurde mit Sonden der Firma PTW vorgenommen.

Somit war für den Großteil der Patientinnen sowohl für das operative als auch für das strahlentherapeutische Vorgehen ein weitgehend vergleichbarer Behandlungsmodus und -rahmen gewährleistet.

VI. ERGEBNISSE

Ausgehend von der Fragestellung nach dem Wert der postoperativen und der primären radioonkologischen Therapie, erfolgte die Auswertung der Daten des vorgelegenen Patientinnenkollektivs im Sinne einer Gegenüberstellung von zwei Subgruppen. Gegenübergestellt wurden Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom, die operiert und adjuvant radiotherapeutisch versorgt wurden (151 Pat.) solchen, die primär radiologisch behandelt wurden (16 Pat.).

1. LEBENSALTER

Die Altersangaben der Patientinnen beziehen sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Das Durchschnittsalter aller 170 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom lag bei 64,9 Jahren.

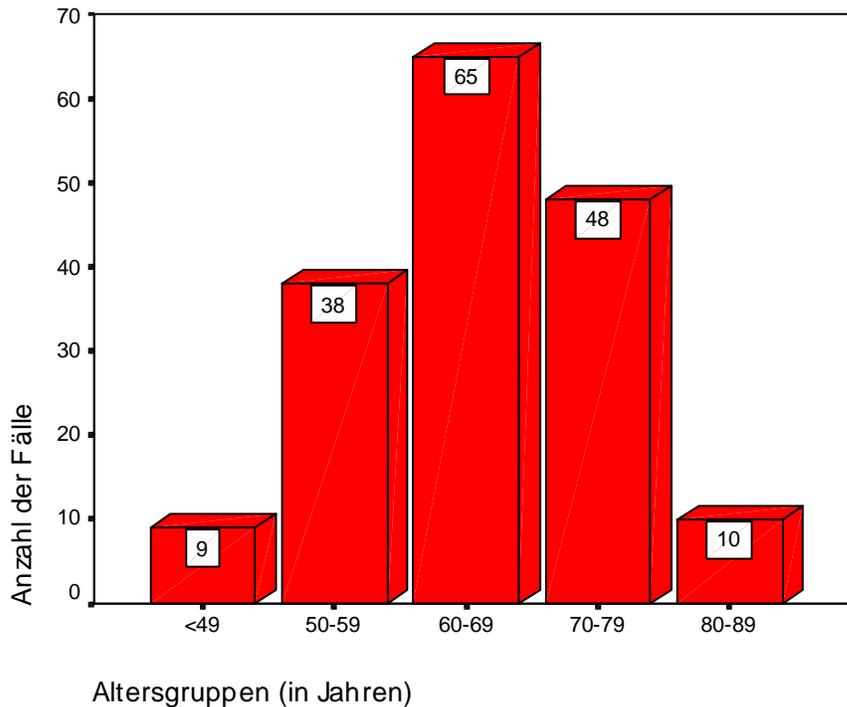
Die jüngste Patientin war zur Zeit der Diagnosestellung 37 und die älteste 87 Jahre alt. Die Altersverteilung kann der Abb.1a entnommen werden, wobei der Übersichtlichkeit halber die Patientinnen in Zehnjahresgruppen zusammengefaßt wurden.

Die Abbildung läßt erkennen, daß die größte Häufigkeit der Erkrankung bei den Patientinnen der Altersgruppe der 60-69 Jährigen (38,2%) lag. Die zweitstärkste Gruppe bildeten die 70-79 Jährigen (28,2%). Die Gruppe der 50-59 Jährigen stellte mit einem relativen Anteil von 22,4% die drittstärkste Gruppe, und die Altersgruppe der über 80 Jährigen mit einem Korpuskarzinom erreichte noch 5,9%.

So erkrankten 66,4% der Patientinnen im 7. und 8. Lebensjahrzehnt an einem Endometriumkarzinom.

Nur 9 Patientinnen (5,3%) vor dem 50. Lebensjahr an einem Korpuskarzinom erkrankten.

Abb.1a: Altersverteilung bei 170 Patientinnen mit Endometriumkarzinom



Die Altersverteilung innerhalb der beiden Subgruppen zeigen Abb.1b und Abb.1c.

In der Gruppe der 151 operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen dominiert, wie im Gesamtkollektiv, die Altersgruppe der 60-69 Jährigen (41,7%), allerdings mit einem niedrigeren Durchschnittsalter von 59,3 Jahren. Die Gruppen der 50-59 Jährigen und der 70-79 Jährigen waren mit 23,8% und 25,2% etwa gleich stark vertreten. 6,0% der Patientinnen dieser Gruppe waren < 49 Jahre alt.

Immerhin 3,3% konnten der Gruppe der 80-89 Jährigen zugeordnet werden.

Bei den 16 primär radiotherapeutisch behandelten Patientinnen dominiert dagegen die Gruppe der 70-79 Jährigen (56,3%) mit einem höheren Durchschnittsalter von 73,3 Jahren. Die zweitstärkste Gruppe bildeten hier die Patientinnen zwischen 80 und 89 Jahren mit 25,0%. Den Gruppen der 60-69 und der 50-59 Jährigen konnten nur 12,5% bzw. 6,3% der Patientinnen zugeordnet werden. Keine Patientin war jünger als 49 Jahre.

Der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen ist mit $p=0,001$ statistisch signifikant.

Abb.1b: Altersverteilung unter den Patientinnen, die operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgt wurden (n=151), dargestellt in Zehnjahresgruppen

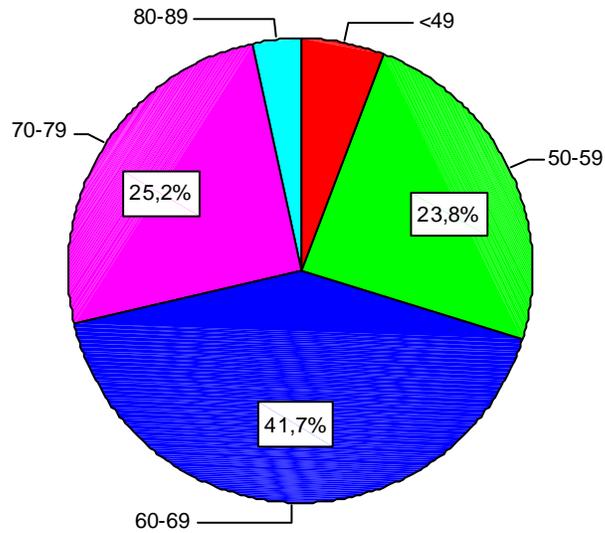
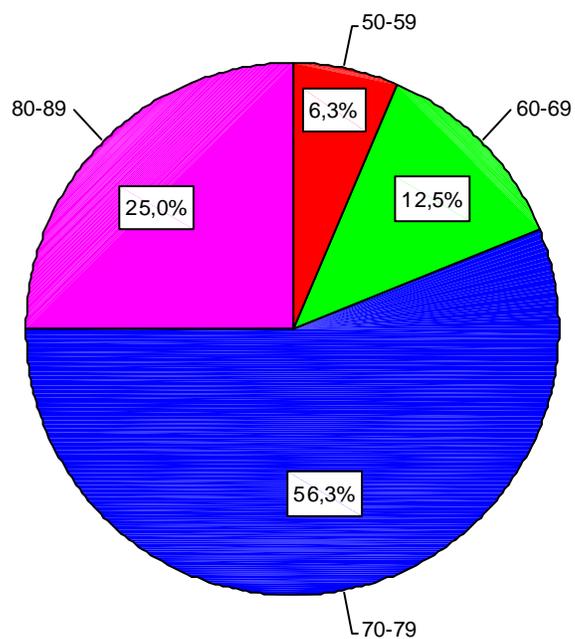


Abb.1c: Altersverteilung unter den Patientinnen, die primär radiotherapeutisch versorgt wurden (n=16), dargestellt in Zehnjahresgruppen



2. MENOPAUSENALTER UND MENOPAUSENVERHALTEN

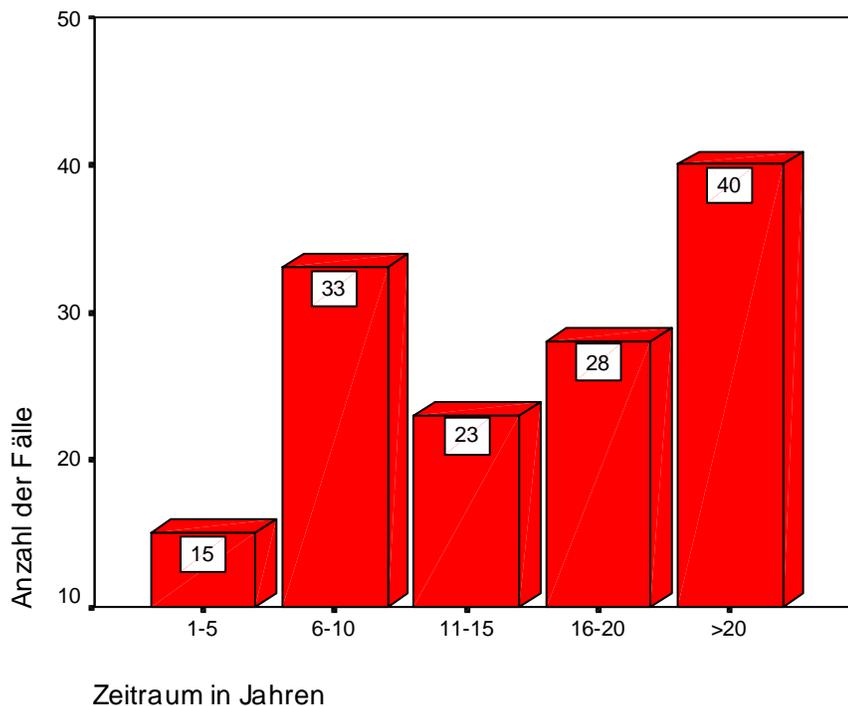
Von den 170 Patientinnen befanden sich zur Zeit der Diagnosestellung 139 (81,8%) in der Postmenopause, während 14 Patientinnen (8,2%) noch Regelblutungen hatten. Bei 17 Patientinnen (10%) waren bezüglich des Alters bei Eintritt der Menopause keine Angaben vorhanden.

Bei den 139 Patientinnen (81,8%) lag das durchschnittliche Menopausenalter bei 51,0 Jahren, wobei die Menopause frühestens mit 30 Jahren und spätestens mit 60 Jahren eintrat.

Bei der Ermittlung des Zeitraumes, der zwischen dem Eintritt der Menopause und der Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms vergangen war, ergab sich bei 124 Patientinnen (89,2%) (n=139) eine Zeitspanne von mehr als fünf Jahren. Bei 15 Patientinnen (10,8%) war das Endometriumkarzinom innerhalb von fünf Jahren nach Eintritt der Menopause diagnostiziert worden. Durchschnittlich vergingen zwischen dem Eintritt der Menopause und der Diagnosestellung 15,3 Jahre.

Abb.2a zeigt den Zeitraum zwischen dem Eintritt der Menopause und der Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms.

Abb.2a: Zeitraum: Eintritt der Menopause - Diagnosestellung eines Korpuskarzinoms (n=139)



Auch hierin unterscheiden sich die Subgruppen. Während das durchschnittliche Menopausenalter der 151 kombiniert behandelten Patientinnen mit 46,9 Jahren unter dem des Gesamtkollektivs lag, war das Menopausenalter der primär radiologisch behandelten Patientinnen mit 51,9 Jahren insgesamt höher.

Hinsichtlich des Zeitraumes zwischen dem Eintritt der Menopause und der Diagnosestellung (vgl. Abb. 2b und Abb.2c) ist dieser bei den 151 Patientinnen mit zwei Zeitraumgipfeln (6-10 und >20, je 22,6%) mit dem des Gesamtkollektivs vergleichbar. Bei 11,7% dieser Gruppe konnte die Diagnose 1-5 Jahre nach Eintritt der Menopause gestellt werden. Bei 18,2% der Patientinnen mußten 16-20 Jahre vergehen.

Die 16 primär bestrahlten Patientinnen zeigen einen deutlichen Zeitraumgipfel (>20: 57,1%). Der im Kollektiv der adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen mit 16,8% vertretene Zeitraum 11-15 fehlt in diesem Kollektiv gänzlich. Bei 21,4% der primär bestrahlten Patientinnen vergingen 16-20 Jahre bis zur Diagnosestellung, bei nur 7,1% waren es 1-5 Jahre.

Durchschnittlich vergingen bei den kombiniert behandelten Patientinnen zwischen dem Eintritt der Menopause und der Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms 14,6 Jahre; bei den primär radiologisch behandelten Patientinnen waren es durchschnittlich 20,8 Jahre ($p=0.01$)

Abb. 2b: Zeitraum: Eintritt der Menopause – Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms (n=125)
der operativ und adjuvant radiologisch behandelten Patientinnen

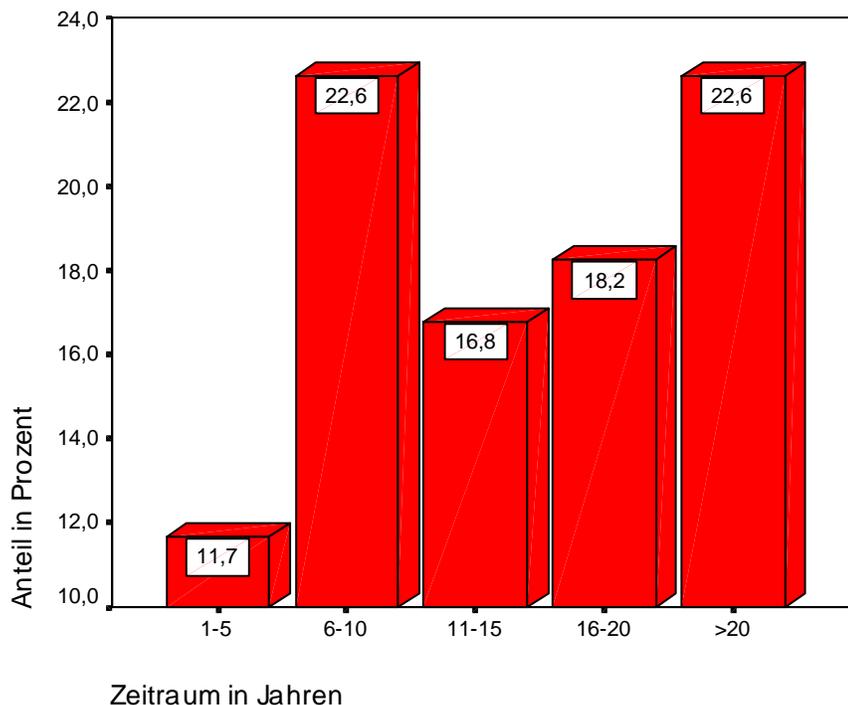
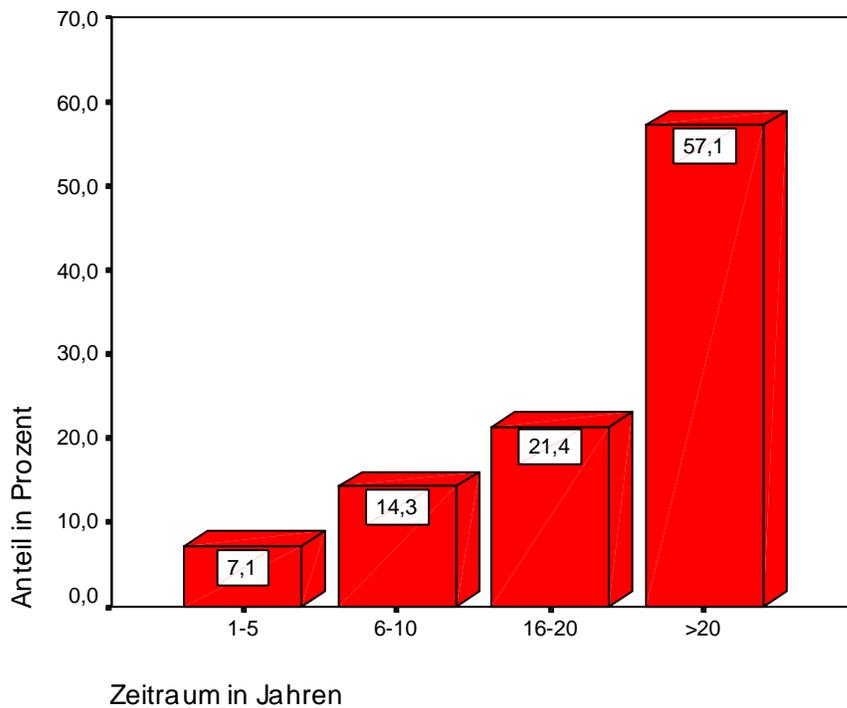


Abb.2c: Zeitraum: Eintritt der Menopause – Diagnosestellung eines Korpuserkarzinoms der primär radiologisch behandelten Patientinnen (n=14)



3. ALLGEMEINE BEGLEITERKRANKUNGEN

Von 170 Patientinnen wiesen 141 (82,9%) eine Begleiterkrankung auf.

Überprüfenswert erschien dabei die für das Korpuserkarzinom als typisch angesehene "Trias" von Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus; zudem wurden noch Schilddrüsenfunktionsstörungen und Gallensteinleiden erfaßt. Einen Überblick über die Verteilung der Begleiterkrankungen gibt Abb.3a.

Adipositas

Zur Bestimmung des Übergewichtes wurde die Broca'sche Formel zugrunde gelegt, wonach das Normalgewicht der Größe in cm minus 100 cm entspricht.

Alle Patientinnen mit einem Übergewicht von mehr als 10 kg über dem Normalgewicht wurden als adipös bezeichnet.

Danach galten 88 von 170 Patientinnen (51,8%) als adipös.

Hypertonie

Zur Bestimmung einer Hypertonie wurde die WHO-Definition herangezogen: Systolische Werte über 160 mm Hg und diastolische Werte über 95 mm Hg.

Aufgrund dieser Schwellenwerte war bei 75 Patientinnen (44,1%) eine Hypertonie gegeben.

Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus wurde dann registriert, wenn eine Behandlung mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin zur Zeit der Diagnosestellung durchgeführt wurde.

Danach bestand bei 39 Patientinnen (22,9%) ein Diabetes mellitus.

Bei Kombination der "klassischen" Symptom-Trias von Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus ergab sich folgendes (n=170):

- Adipositas und Hypertonie : 47 Patientinnen (27,6%)
- Adipositas und Diabetes : 23 Patientinnen (13,5%)
- Hypertonie und Diabetes : 31 Patientinnen (18,2%)
- Adipositas, Hypertonie
und Diabetes : 21 Patientinnen (12,4%)

Schilddrüsenfunktionsstörung

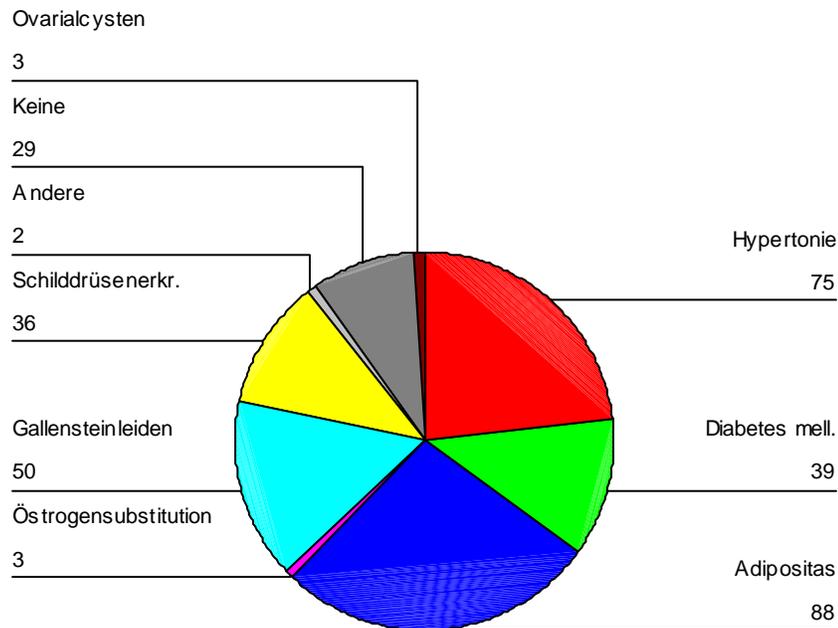
Eine Schilddrüsenfunktionsstörung wurde dann angenommen, wenn in der Anamnese die operative Versorgung einer Struma angegeben wurde bzw. wenn eine medikamentöse Behandlung einer Hypo- oder Hyperthyreose zur Zeit der Diagnosestellung eines Korpuskarzinoms durchgeführt wurde.

Danach konnte bei 36 Patientinnen (21,2%) eine Schilddrüsenfunktionsstörung festgestellt werden.

Gallensteinleiden

Ein in der Anamnese angegebenes Gallensteinleiden bzw. eine deswegen durchgeführte Operation wurde bei 50 Patientinnen (29,4%) gefunden.

Abb.3a: Allgemeine Begleiterkrankungen (n=170)



Bei 3 Patientinnen waren Ovarialcysten bekannt. 3 Patientinnen erhielten eine Östrogensubstitution, eine Patientin litt unter Epilepsie, eine Patientin wies Morbus Bechterew auf.

Der Vergleich der beiden Subgruppen bezüglich der Begleiterkrankungen ergab, daß im Kollektiv der operativ und adjuvant radiologisch versorgten Patientinnen (n=151) Begleiterkrankungen mit 86,7% insgesamt häufiger auftraten als bei primär radiologisch behandelten Patientinnen: 62,5%. Die Verteilung ist in beiden Gruppen mit der des Gesamtkollektivs vergleichbar (vgl. Abb.3b und Abb.3c).

Abb.3b: Begleiterkrankungen der 151 operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen

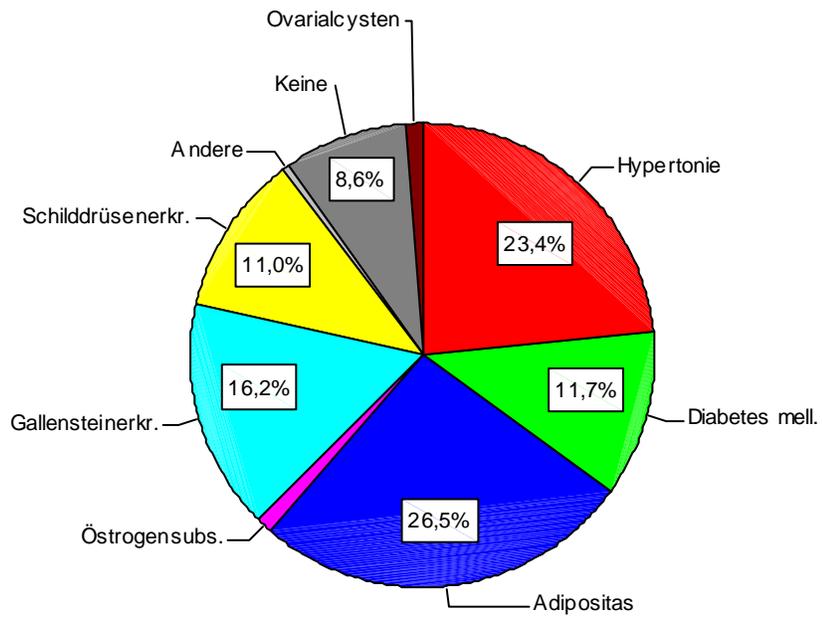
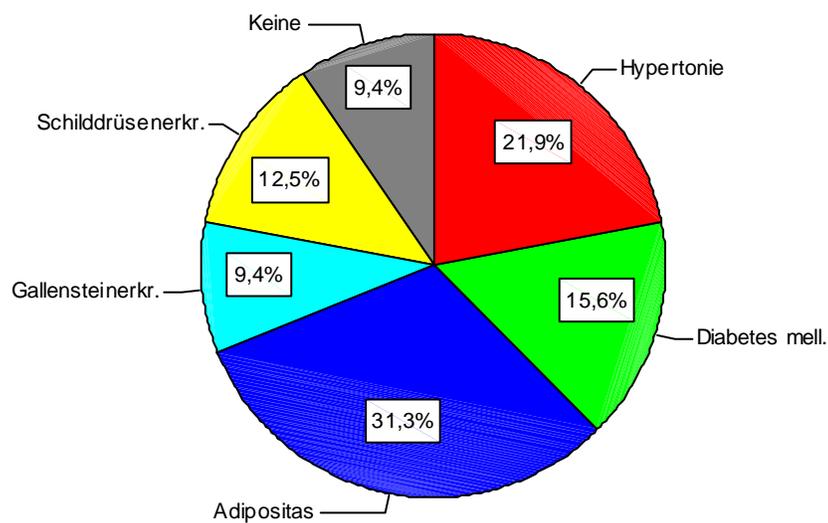


Abb.3c: Begleiterkrankungen der 16 primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen



4. ZUSÄTZLICHE MALIGNE ERKRANKUNGEN

Bei 28 (16,5%) unserer insgesamt 170 Patientinnen war in der Anamnese eine zusätzliche maligne Erkrankung angegeben.

In 14 Fällen (8,2%) handelte es sich um ein Mamma-Karzinom, in 2 Fällen (1,2%) um ein Ovarialkarzinom. In 8 Fällen (4,7%) lag ein Karzinom des Verdauungstraktes vor. In einem Fall handelte es sich um ein Nebennieren-Karzinom, in einem Fall um ein Non-Hodgkin-Lymphom, und in einem Fall um Lentigo maligna. Eine Patientin litt gleichzeitig noch an einem Nieren- und Mamma- Karzinom.

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Zweitkarzinome.

In 8 Fällen (4,7%) war die zusätzliche, maligne Erkrankung vor der Diagnose eines Endometriumkarzinoms aufgetreten, in 12 Fällen (7,1%) ist sie erst Jahre nach der Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms aufgetreten, wobei zwischen der Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms und der zweiten malignen Erkrankung mindestens ein Jahr, höchstens 12 Jahre und im Durchschnitt 4,9 Jahre vergingen. In 8 Fällen (4,7%) war sie gleichzeitig diagnostiziert.

Abb.4: Häufigkeit und Lokalisation eines Zweitkarzinoms

Lokalisation	Gesamtkollektiv		OP+Radiatio		prim.Radiatio	
	n	%	n	%	n	%
Mamma-Karzinom	14	8,2	12	7,9	2	12,5
Karzinom des Verdauungstraktes	8	4,7	5	3,3	3	18,7
Ovarial-Karzinom	2	1,2	2	1,3	0	0
Nieren- und Mamma- Karzinom	1	0,6	0	0	1	6,3
Nebennieren-Karzinom	1	0,6	1	0,7	0	0
Non-Hodgkin-Lymphom	1	0,6	1	0,7	0	0
Lentigo maligna	1	0,6	1	0,7	0	0
Zweit-Ca gesamt	28	16,5	22	14,6	6	37,5
kein Zweit-Ca	142	83,5	129	85,4	10	62,5
gesamt	170	100	151	100	16	100

Bei primär radiologisch behandelten Patientinnen war die Häufigkeit einer malignen Zweiterkrankung mit 37,5% größer gegenüber dem Gesamtkollektiv (16,5%). Bei operativ und adjuvant radiologisch versorgten Patientinnen lag die Häufigkeit eines Zweitkarzinoms mit 14,6% unter der des Gesamtkollektivs.

5. ANZAHL DER GEBURTEN

Von den 170 Patientinnen war bei 168 Patientinnen die Anzahl der Geburten bekannt.

Von 168 Patientinnen waren 33 (19,6%) nullipar, und 135 (80,4%) hatten eines oder mehrere Kinder geboren. Der Abbildung 2 sind die Anzahl der Geburten in Korrelation zu den FIGO-Stadien zu entnehmen.

Die durchschnittliche Geburtenzahl betrug 2,0.

Abb.5: Anzahl der Geburten in Korrelation zu den FIGO-Stadien (n=168)
(p<0,005)

FIGO	Geburten				
	0	1	2	3	>3
I	24(72,7%)	20(51,3%)	23(62,2%)	26(66,7%)	15(75,0%)
II	5(15,1%)	11(28,2%)	10(27,0%)	8(20,5%)	5(25,0%)
III-IV	4(12,2%)	8(20,5%)	4(10,8%)	5(12,8%)	0
I-IV	33(100%)	39(100%)	37(100%)	39(100%)	20(100%)

Die operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen hatten insgesamt mehr (durchschnittlich 3,2) Kinder als das Gesamtkollektiv geboren. 21,3% dieser Patientinnen waren nullipar.

Die durchschnittliche Geburtenrate der primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen entsprach mit 2,4 Kindern der des Gesamtkollektivs. Der Anteil der Nulliparae betrug hier 6,3%.

Dieser Unterschied ist mit $p=0,441$ statistisch nicht signifikant.

6. FAMILIENANAMNESE

Interessant erschien die Frage, ob im engeren Familienkreis (Großeltern, Eltern, Geschwister, Kinder) eine Häufung von malignen Erkrankungen jeglicher Art aufgetreten war.

Bei 19 Patientinnen (11,2%) waren bezüglich der Familienanamnese keine Angaben vorhanden, bei 123 Patientinnen (72,3%) war die Familienanamnese leer und bei 28 Patientinnen (16,5%) war eine maligne Erkrankung im engeren Familienkreis bekannt.

Bei 6 Patientinnen war die Mutter, Schwester oder Großmutter an einem Uterus-Karzinom erkrankt, bei 5 Patientinnen war bei Mutter bzw. Schwester ein Mamma-Karzinom aufgetreten.

Bei 4 Patientinnen war ein Eltern- bzw. Großelternanteil an einem Magen-Karzinom gestorben.

Ebenfalls in 6 Fällen trat bei einem Elternteil oder einem Geschwister ein Darm-Karzinom auf.

Bei drei Patientinnen war die Mutter, der Vater oder der Bruder an einem Lungen-Karzinom erkrankt. Bei einer Patientin hatte die Mutter Leukämie, bei einer Patientin hatte der Vater Harnblasen-Karzinom, bei einer Patientin hatte die Mutter Cervix-Karzinom, und bei einer Patientin hatte die Schwester ein Nieren-Karzinom.

In der Gruppe der adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen war die Familienanamnese eines Malignoms in 16,3% der Fälle positiv. In der Gruppe der primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen war die Familienanamnese mit 37,5% häufiger positiv.

7. SYMPTOME

143 Patientinnen (84,1%) gaben eine schmerzlose, abnorme Blutung bzw. eine schmerzlose Postmenopausenblutung als einziges Erstsymptom an.

Bei 2 Patientinnen (1,2%) trat als einziges Symptom Fluor auf; von 6 Patientinnen (3,5%) wurden sowohl Fluor als auch Blutungen angegeben.

2 Patientinnen (1,2%) klagten über Unterleibsschmerzen als alleiniges Symptom; bei 8 Patientinnen (4,7%) traten neben Schmerzen auch Blutungen auf. Eine Patientin gab neben Schmerzen Fluor als Symptom an.

Daneben berichtete 1 Patientin (0,6%) über Gewichtsabnahme.

Bei 8 Patientinnen (4,7%) verursachte das Endometriumkarzinom keine Symptome. Bei 6 Patientinnen wurde das Korpuskarzinom als Zufallsbefund während einer Operation im Unterleib oder im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung (Tastbefund, Abstrich) diagnostiziert, woraufhin eine Abrasio durchgeführt wurde, die dann den histopathologischen Befund eines Endometriumkarzinoms ergab (vgl. 8.Diagnosesicherung, S.52).

Abb.6: Erstsymptomatik beim Korpuskarzinom für das Gesamtkollektiv und die therapeutisch unterschiedlich versorgten Subgruppen

Symptome	Gesamtkollektiv		OP+Radiatio		prim. Radiatio	
	n	%	n	%	n	%
schmerzlose Blutung	143	84,1	129	85,4	14	87,5
Blutung und Fluor	6	3,5	6	4,0	0	0
Blutung und Schmerzen	8	4,7	8	5,3	0	0
Blutungen insgesamt	157	92,3	143	94,7	14	87,5
Schmerzen	2	1,2	1	0,7	1	6,3
Fluor	2	1,2	2	1,3	0	0
Gewichtsabnahme	1	0,6	0	0	1	6,3
Symptome insgesamt	162	95,3	146	96,7	16	100
symptomlos*	8	4,7	5	3,3	0	0
gesamt	170	100	151	100	16	100

Bei den Patientinnen, die operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgt wurden, kam es insgesamt bei 94,7% zu einer Blutung als Erstsymptom. Bei 5,9% der Patientinnen dieser Gruppe kam es zur Schmerzsymptomatik, in 5,3% der Fälle trat Fluor auf. 3,3% blieben symptomfrei.

In der Gruppe der primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen hatten 87,5% eine Blutung als Symptom, 6,3% klagten über Schmerzen. In dieser Subgruppe waren alle Patientinnen symptomatisch.

*symptomlos waren auch die drei ausschließlich operativ versorgten Patientinnen

8. DIAGNOSESICHERUNG

In den meisten Fällen, bei 135 (79,4%) der 170 Patientinnen wurde das Endometriumkarzinom durch eine fraktionierte Abrasio diagnostiziert. Bei 27(15,9%)erfolgte die Diagnose durch nicht fraktionierte Abrasio, bei einer Patientin durch PAP-Abstrich. Bei 6 Patientinnen (3,5%) handelte es sich um einen Zufallsbefund, bei einer Patientin war bezüglich der Diagnosesicherung keine Angabe vorhanden.

Auch in den Subgruppen dominierte die fraktionierte Abrasio (78,1% bei adjuvant radiologisch behandelten und 87,5% bei primär radiologisch behandelten). Die Durchführung einer nicht fraktionierten Abrasio war in der Gruppe der adjuvant radiologisch behandelten Patientinnen mit 17,2% häufiger als in der Gruppe der primär radiologisch versorgten (6,3%). Zufallsbefunde konnten nur in der Gruppe der adjuvant radiologisch behandelten Patientinnen registriert werden.

9. HISTOLOGISCHER TYP

Bei allen Patientinnen war eine differenzierte histologische Beurteilung von Tumorgewebe durchgeführt worden.

Die Einteilung in die verschiedenen histologischen Typen GI bis GIII wurde, wie schon eingangs erwähnt (S.9) laut Empfehlungen der FIGO vorgenommen.

Danach handelte es sich In 140 Fällen (82,4%) um den Typ eines Adenokarzinoms, in 30 Fällen (17,6%) um Sonderformen. Die Einteilung der 140 Adenokarzinome in die histologischen Gruppen GI bis GIII ergab folgende Verteilung:

GI = 38 Patientinnen (27,2%)

GII = 66 Patientinnen (47,1%)

GIII = 36 Patientinnen (25,7%)

Die 30 Sonderformen teilten sich auf in:

- 18 Adenoakanthome (Adenocarcinoid)
- 9 Adenosquamöse Karzinome
- 2 Sarkome des Endometriums
- 1 Plattenepithelkarzinom

Abb.7a: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Typen (n = 170)

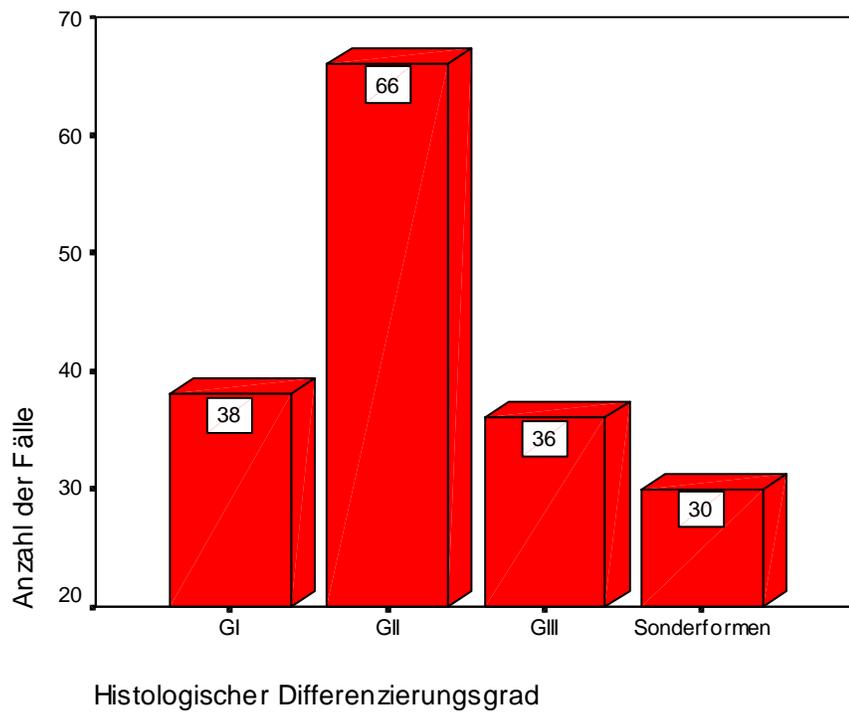


Abb.7b: Die Verteilung des histologischen Differenzierungsgrades innerhalb der beiden Subgruppen
(p=0,001)

	OP+Radiatio (n=151)	primäre Radiatio (n=16)
GI	37 (24,5%)	1 (6,3%)
GII*	56 (37,1%)	9 (56,3)
GIII*	31 (20,5%)	3 (18,8%)
Sonderformen	27 (17,9%)	3 (18,8)
Gesamt	151 (100%)	16 (100%)

*die drei ausschließlich operativ versorgten Patientinnen: GI und zwei GII

GI ist in der Gruppe der primär strahlentherapeutisch versorgten Patientinnen mit 6,3% (gegenüber 24,5%) deutlich seltener vertreten, GII dagegen mit 56,3% (ggü. 37,1%) häufiger. Das Vorkommen von GIII und der Sonderformen ist in beiden Gruppen etwa gleich verteilt.

10. MYOMETRIUMINFILTRATION

Bei der Erfassung der Eindringtiefe des Endometriumkarzinoms wurde die folgende Einteilung zugrundegelegt, und es wurden folgende Gruppen unterschieden (FIGO 1988):

1. Das Karzinom bleibt auf das Endometrium beschränkt
2. Das Karzinom infiltrierte die inneren Schichten des Myometriums bis zu 50%
3. Das Karzinom infiltrierte das Myometrium zu mehr als 50%

Bei 152 (89,4%) der insgesamt 170 Patientinnen war eine sichere Aussage über die myometrane Invasionstiefe aufgrund des histopathologischen Befundes der Operationspräparate möglich. In 18 Fällen (10,6%) konnte keine Aussage über die Tiefe der Myometriuminfiltration gemacht werden, weil 16 Patientinnen nicht operiert wurden und somit die Invasionstiefe nicht ermittelt werden konnte, und bei 2

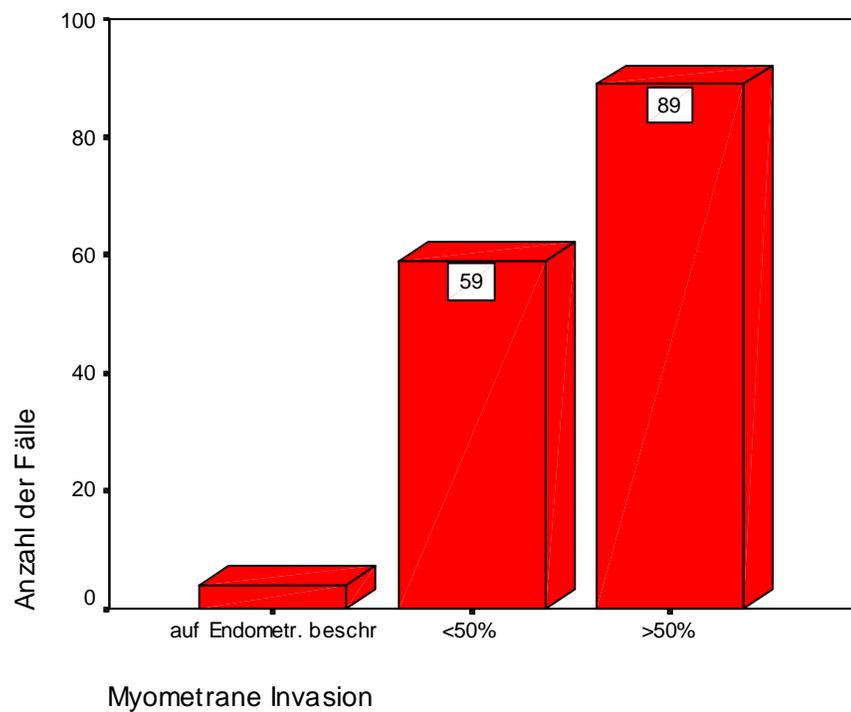
Patientinnen waren keine Angaben zur Eindringtiefe des Karzinoms vorhanden.

In vier Fällen (2,6%) war das Korpuskarzinom auf das Endometrium beschränkt, in 59 Fällen (38,8%)

hatte das Endometriumkarzinom weniger als 50% des Myometriums infiltriert, in 89 Fällen (58,6%) ging die Infiltration über 50% des Myometriums hinaus.

Die Verteilung der unterschiedlichen myometranen Invasionstiefen ist der Abbildung 8 zu entnehmen.

Abb.8: Verteilung der unterschiedlichen myometranen Invasionstiefen (n=152)



Bei der Zuordnung der myometranen Invasionstiefe zu dem histologischen Typ wurde in dem Patientenkollektiv die Korrelation zwischen den beiden Merkmalen dargestellt.

Abb.9: Korrelation zwischen histologischem Typ und myometraner Invasionstiefe (n=125)
(p=0,16)

	beschränkt auf Endometrium oder Myometrane Invasion < 50%	Myometrane Invasion > 50% oder Invasion des gesamten Myometriums
GI	20(40,0%)	17(22,7%)
GII	19(38,0%)	37(49,3%)
GIII	11(22,0%)	21(28,0%)
gesamt	50(100%)	75(100%)

11. STADIENEINTEILUNG

Die Stadieneinteilung wurde nach den Kriterien der FIGO vorgenommen (s.S.11ff)

Alle 170 Patientinnen konnten den FIGO-Stadien zugeordnet werden.

Von den 170 Patientinnen befanden sich zu Therapiebeginn 110 im Stadium I (64,7%), davon 6 (3,5%) im Stadium Ix, 6(3,5%) im Stadium Ia, 44 (25,9%) im Stadium Ib, 54 (31,8%) im Stadium Ic. 39 Patientinnen (22,9%) befanden sich im Stadium II, 17 im Stadium III (10,0%) und 4 im Stadium IV (2,4%) (siehe Abb. 10a). Abb.10b und Abb.10c zeigen die Stadienverteilung der Patientinnen innerhalb der zwei therapeutisch unterschiedlich behandelten Subgruppen.

Abb.10a: Stadieneinteilung nach FIGO (n=170 Patientinnen)

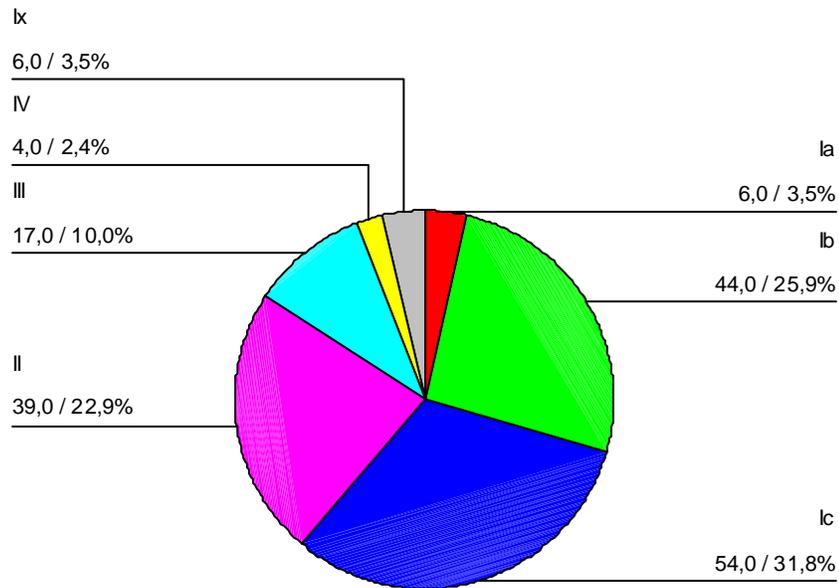


Abb10b: Stadieneinteilung der operativ und adjuvant strahlentherapeutisch versorgten Patientinnen (n=151)

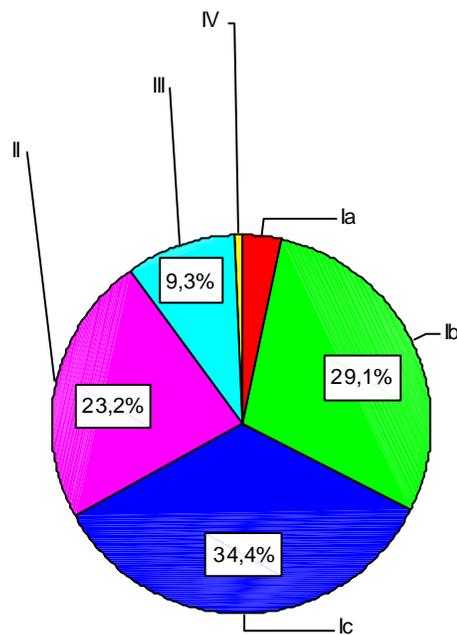
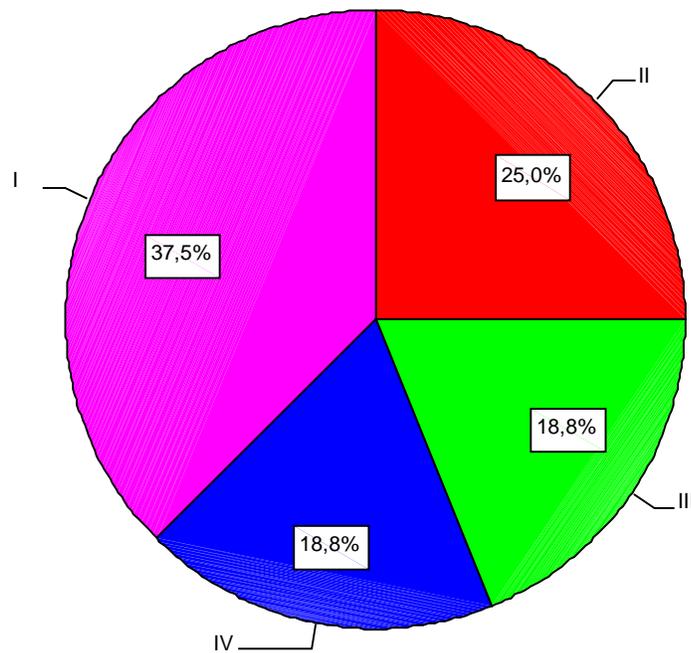


Abb10c.: Stadieneinteilung der primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen (n=16)



Im Patientinnenkollektiv, das mit einer Operation und adjuvanten Radiatio versorgt wurde, waren die meisten Frauen im Stadium I (101 Pat., 66,9%), wobei das Stadium Ic (52 Pat., 34,4%) dominierte. Dem Stadium II konnten 23,2% (35 Patientinnen) zugeordnet werden, dem Stadium III 9,3% (14 Pat.). Nur eine Patientin (0,7%) war dem Stadium IV zugeordnet.

37,5% (6Pat.) der Patientinnen, die primär radiotherapeutisch versorgt wurden, waren dem Stadium I zugeordnet, wobei alle Stadium Ix hatten. Das Stadium II war in 25% (4Pat.) vertreten. Stadien III und IV waren mit jeweils 18,8% (je 3Pat.) gleich stark vertreten.

Bei der Zuordnung der myometranen Invasionstiefe zu den FIGO-Stadien konnte eine positive Korrelation zwischen zunehmender myometraner Invasionstiefe des Tumors und steigendem FIGO-Stadium gezeigt werden.

Abbildung 11 zeigt die Häufigkeitstafel.

Abb.11: Korrelation zwischen myometraner Invasionsstiefe und den FIGO-Stadien (n=152)
(p<0,005)

	FIGO I	FIGO II	FIGO III-IV
beschr. auf Endometrium oder Invasion < 50%	49(47,1%)	12(34,3%)	2(15,4%)
Invasion > 50% oder Invasion des ges. Myom.	55(52,9%)	23(65,7%)	11(84,6%)
	104(100%)	35(100%)	13(100%)

12. THERAPIE

Alle 170 Patientinnen des Untersuchungskollektivs wurden bestrahlt.

154 Patientinnen (90,6%) wurden operiert, 151 (88,8%) wurden postoperativ bestrahlt.

Bei 16 Patientinnen (9,4%) wurde aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes bzw. wegen des fortgeschrittenen Tumors auf eine Operation verzichtet und nur eine Bestrahlung vorgenommen. Drei Patientinnen wurden operiert und keiner postoperativen radiologischen Behandlung unterzogen. Alle drei Patientinnen waren postoperativ dem FIGO-Stadium I (Ia, Ic, Ic) zugeordnet worden und entwickelten innerhalb von 10 Monaten bis 10 Jahren Scheidenrezidive, weshalb sie zu einem späteren Zeitpunkt in der Strahlentherapie vorstellig wurden.

Operation und Bestrahlung

Von den 154 operierten Patientinnen wurden 69 (44,8%) in der Frauenklinik Ingolstadt, und 85 (55,2%) wurden in den Krankenhäusern der unmittelbaren Umgebung operativ versorgt.

Den Operationsberichten war zu entnehmen, daß bei allen 154 Patientinnen eine Totaloperation in Form einer Hysterektomie und beidseitigen Adnektomie durchgeführt wurde. In 25 Fällen (16,2%) wurde eine Scheidenmanschette mitentfernt, bei 3 Patientinnen wurde eine Wertheim-Operation durchgeführt, einmal eine Operation nach Telinde. In den meisten Fällen, nämlich bei 145 Patientinnen (94,1%) wurde die abdominale Hysterektomie durchgeführt, lediglich 5 Patientinnen (3,2%) wurden vaginal operiert.

In 18 Fällen (11,7%) wurden die pelvinen Lymphknoten mitentfernt, 4 mal (2,6%) wurde eine Omentektomie durchgeführt, einmal (0,7%) war eine Sigmaresektion, einmal (0,7%) die Entfernung von Peritonealherden notwendig.

Bei der Zuordnung der Operationen zu den FIGO-Stadien war zu erkennen, daß 92,3% der operierten Patientinnen den Stadien I und II angehörten. Die Operationen bei den Patientinnen der FIGO-Stadien III und IV wurden teils wegen rezidivierender Blutungen vorgenommen, teils wurde erst intra operationem ein höheres FIGO-Stadium ermittelt.

Nach einer ca. 3 bis 4-wöchigen postoperativen Regenerationsphase wurden die Patientinnen der Strahlentherapie zugeführt.

Von den 151 kombiniert behandelten Patientinnen wurden 117 (77,5%) sowohl perkutan als auch intravaginal bestrahlt, während 19 Patientinnen (12,6%) neben der Operation ausschließlich perkutan und 15 (9,9%) ausschließlich intravaginal strahlentherapeutisch versorgt wurden (siehe Abbildung 12).

Bei Patientinnen, die postoperativ ausschließlich perkutan bestrahlt worden sind, war die Durchführung einer Afterloading-Bestrahlung bei 12 Patientinnen wegen des schlechten Allgemeinzustandes nicht möglich. Bei 4 Patientinnen war diese technisch nicht durchführbar, zwei Patientinnen verstarben unter der Therapie, eine Patientin brach die Behandlung ab.

In der Regel kam perkutan eine Gesamtdosis zwischen 40 und 60 Gy zu Anwendung. Die Gesamtdosis wurde in Abhängigkeit von FIGO-Stadium, myometraner Invasionstiefe und Differenzierungsgrad des Tumors verabreicht, wobei im allgemeinen mit steigendem FIGO-Stadium sowie größerer Invasionstiefe und höherem Entdifferenzierungsgrad auch die applizierte Dosis anstieg.

Die Bestrahlung wurde generell an 5 Tagen pro Woche in Einzelherddosen von jeweils 1,8 Gy, die im allgemeinen der zielvolumenumschließenden Isodose entspricht, durchgeführt, so daß nach ca. 4-6 Wochen die Gesamtdosis erreicht wurde.

Bestrahlt wurde nach folgenden Techniken:

(n = Anzahl der perkutan bestrahlten Patientinnen)

	n	%
reine Gegenfelder	7	5,1
4-Felder-technik	129	94,9
	136	100

In sieben Fällen wurde über ventrodorsale Gegenfelder des kleinen Becken bestrahlt. In 129 Fällen wurde nach der 4-Felder-Technik verfahren.

Bei 117 der 136 perkutan bestrahlten Patientinnen erfolgte - wie schon erwähnt - eine zusätzliche intracavitäre Bestrahlung der kranialen zwei Drittel der Vagina. Hierbei wurden in der Regel 14 Gy in 2 Sitzungen intravaginal appliziert, wobei der Dosierungspunkt 5 mm innerhalb der Vaginalwand lag.

15 der operativ behandelten Patientinnen wurden adjuvant ausschließlich intravaginal bestrahlt.

Hierbei wurden in der Regel 28 Gy in 4 Sitzungen appliziert.

Als Strahlenquelle beim Afterloading-Verfahren (HDR) diente Iridium-192.

Alleinige Bestrahlung

Bei den insgesamt 16 ausschließlich bestrahlten Patientinnen war eine Operation wegen des fortgeschrittenen Tumorstadiums nicht indiziert; einige Patientinnen konnten aufgrund des schlechten

Allgemeinzustandes nicht operiert werden.

In 11 Fällen wurde sowohl perkutan als auch intrakavitär mit einer Gesamtdosis zwischen 40Gy bis 45 Gy bestrahlt, in 5 Fällen ausschließlich perkutan, mit einer Gesamtdosis zwischen 21 Gy und 57 Gy.

Chemo- und Hormontherapie

Bei zwei Patientinnen wurde im Rahmen einer Primärtherapie eine primäre Bestrahlung mit einer Hormontherapie verbunden. Bei sieben der kombiniert behandelten Patientinnen (operierten und bestrahlten) wurde eine Hormontherapie angeschlossen. Bei einer Patientin, die operiert und postoperativ bestrahlt wurde, ist postoperativ eine Chemotherapie mit anschließender Hormonbehandlung mit Clinovir bei intraoperativ festgestellten Metastasen am Peritoneumdurchgeführt worden. Die Patientin zeigte beidseitigen Adnexbefall (Stadium: pT3,N1,M1)

Abb.12: Therapieformen beim Korpuskarzinom am Klinikum Ingolstadt

<u>Operation und postoperative Bestrahlung:</u>	151 Pat.
OP/perkutane und intravaginale Bestrahlung:	117 Pat. (77,0%)
OP/perkutane Bestrahlung:	19 Pat. (12,6%)
OP/intravaginale Bestrahlung:	15 Pat. (9,9%)
<u>Alleinige Bestrahlung:</u>	16 Pat.
kombinierte perkutane und intrakavitäre Bestrahlung:	11 Pat. (68,7%)
ausschließlich perkutane Bestrahlung:	5 Pat. (31,3%)

13. VERLAUF

Überlebenszeit

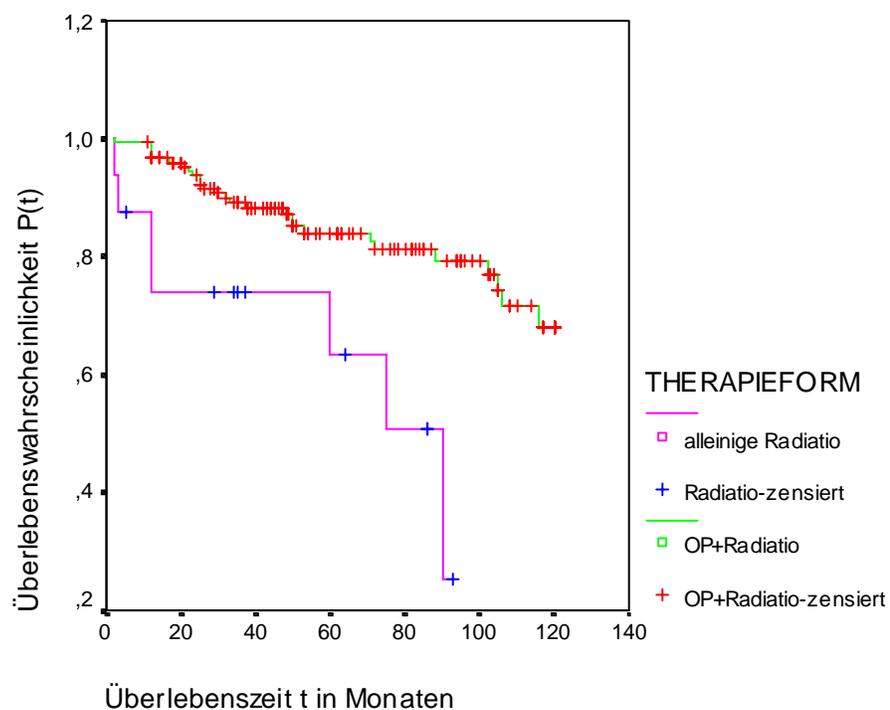
Das Schicksal der Patientinnen wurde durch eine Befragung der Hausärzte und der niedergelassenen Gynäkologen sowie durch radioonkologische Nachuntersuchungen bis zum 31. 05. 1995 verfolgt.

Die Überlebenszeiten wurden mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens ermittelt.

Analysiert und verglichen wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patientinnen, die postoperativ radiologisch behandelt wurden mit Patientinnen, die primär radiologisch behandelt wurden.

Abb.13 zeigt den Verlauf der beiden therapeutisch unterschiedlich versorgten Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum, ausgedrückt in Überlebenswahrscheinlichkeiten.

Abb.13: Überlebenswahrscheinlichkeiten der operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen gegenüber den primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen ($p=0,0015$)



In Abhängigkeit vom FIGO-Stadium konnten für die zwei Patientinnengruppen (postoperativ Bestrahlte und primär Bestrahlte) folgende 5-Jahres-Überlebensraten ermittelt werden ($p < 0,005$):

FIGO-Stadien III und IV wurden aufgrund zu dünner Datenlage zusammengefaßt.

Abb.14a: Fünfjahresüberlebensraten für adjuvant und primär radiotherapeutisch behandelte Patientinnen
in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

	OP+Radiatio	Alleinige Radiatio	Alle Behandlungsarten
FIGO I	90,7%	50,0%	89,8%
FIGO II	77,3%	75,0%	78,1%
FIGO III-IV	44,0%	33,3%	47,7%
Alle Stadien	84,0%	63,5%	82,0%

Abb.14b zeigt die Abhängigkeit der 5-Jahres-Überlebensrate vom FIGO-Stadium für adjuvant radiologisch behandelte Patientinnen in graphischer Darstellung im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

In der Abb.14c ist dieser Verlauf für primär bestrahlte Patientinnen dargestellt.

Abb.14b: Überlebenswahrscheinlichkeiten der postoperativ radiologisch behandelten Patientinnen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium ($p < 0,005$):

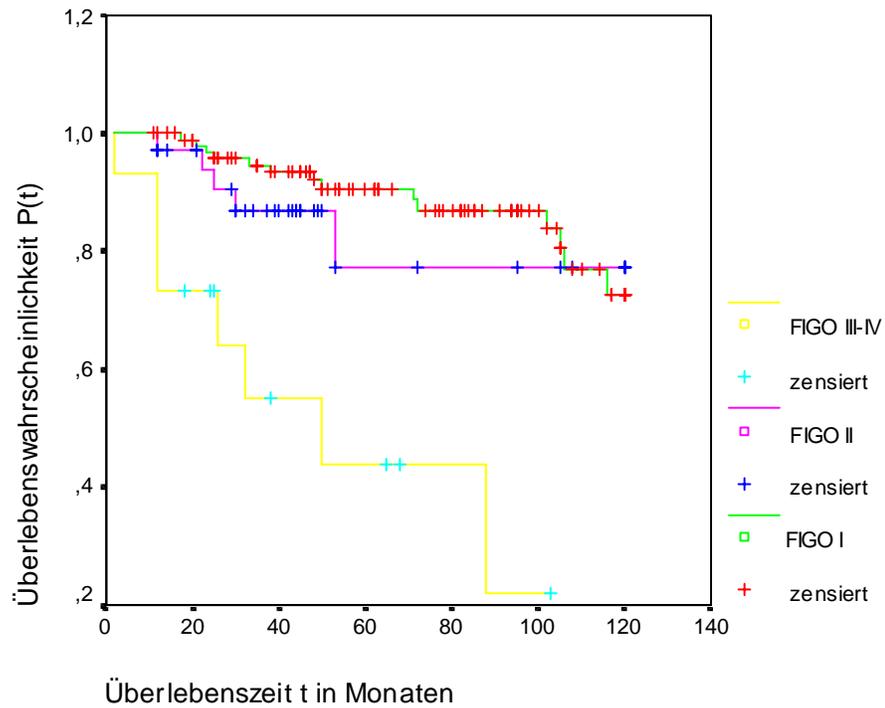
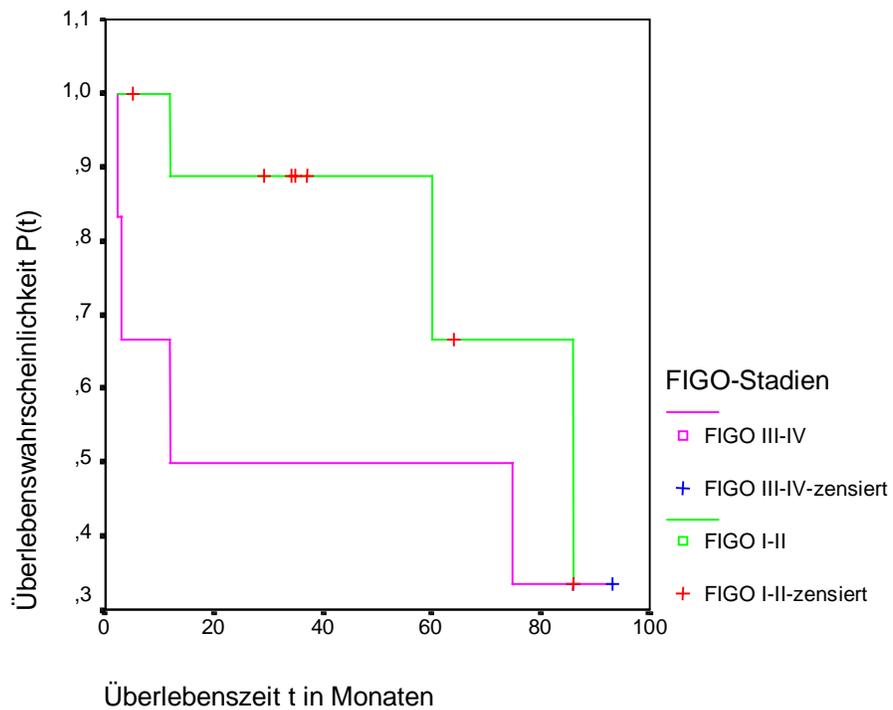


Abb.14c: Überlebenswahrscheinlichkeiten der primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen in Abhängigkeit von FIGO-Stadium ($p=0,36$)



Weiter wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad (Grading) ermittelt. Bei der Gruppe der primär radiotherapeutisch behandelten Patientinnen konnten aufgrund zu dünner Datenlage nur die Fünfjahresüberlebensrate für die GII-Karzinome angegeben werden.

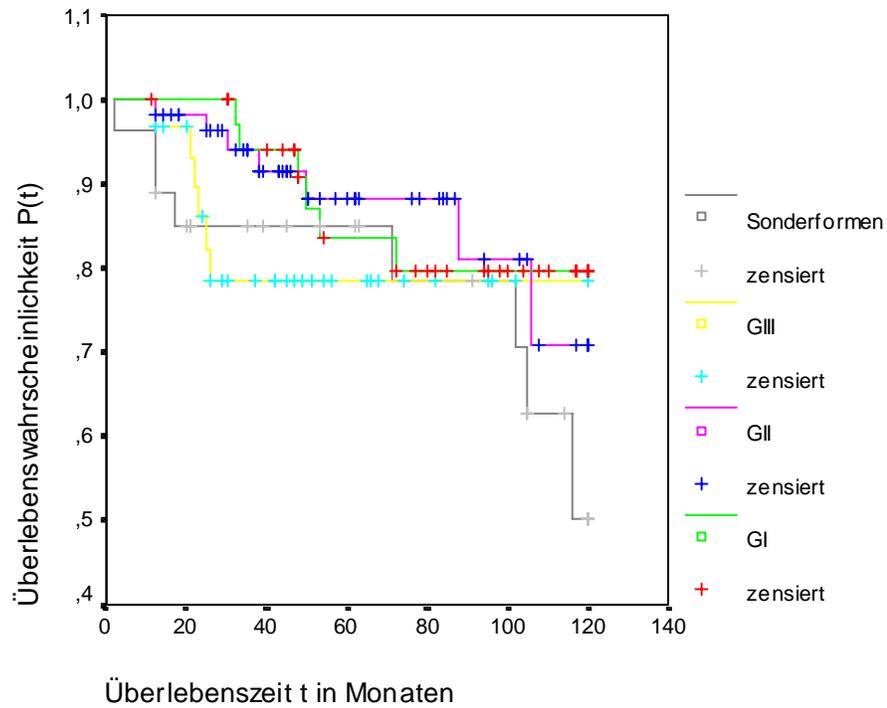
Abb.15a: Fünfjahresüberlebensraten der adjuvant und primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad

	OP + Radiatio	Alleinige Radiatio	Alle Behandlungsformen
G I	83,5%	-	84,0%
G II	88,3%	57,1%	83,4%
G III	78,5%	-	80,6%
Sonderformen	85,0%	-	79,9%

Abbildung 15b zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad für den Beobachtungszeitraum für postoperativ strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen.

Eine solche Darstellung war für primär bestrahlte Patientinnen aus rechentechnischen Gründen nicht möglich.

Abb.15b: Überlebenswahrscheinlichkeiten der adjuvant radiologisch behandelten Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad ($p=0,2912$):



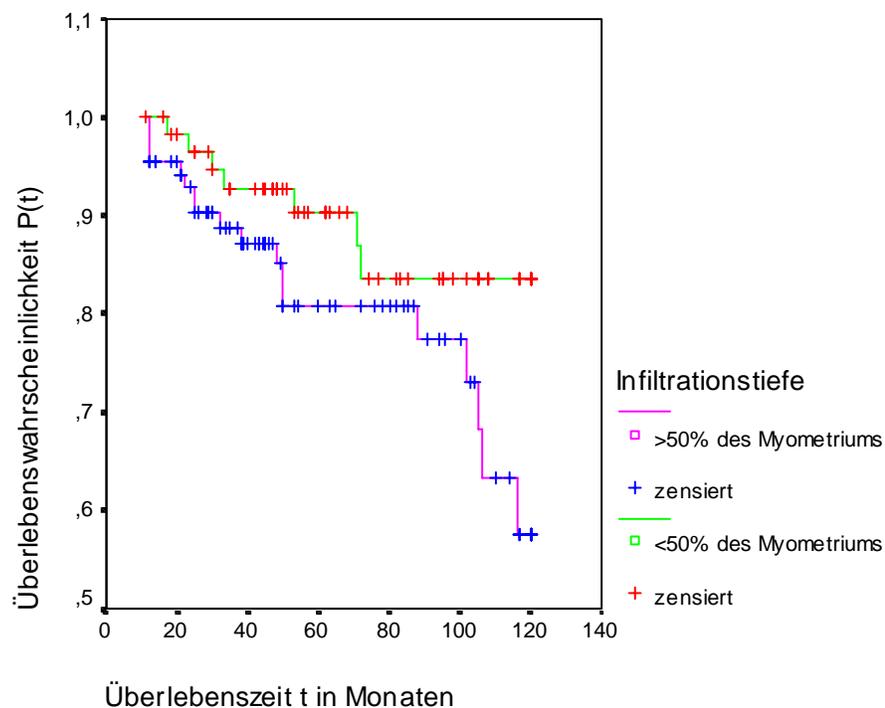
Interessant erschien auch, die 5-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tiefe der Infiltration darzustellen. Dies wurde für postoperativ radiologisch behandelten Patientinnen erfaßt, da nur bei diesen die Angaben über die myometrane Infiltration vorhanden waren.

Abb.16a: Fünfjahresüberlebensraten für adjuvant radioonkologisch behandelte Patientinnen
in Abhängigkeit von der Myometriuminfiltration

	5-Jahres-Überlebensrate $p(t=60)$
Karzinom auf Endometrium beschränkt Oder <50% des Myometriums infiltriert	90,2%
Myometriuminfiltration >50%	81,0%

Abb.16b zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeiten für den gesamten Beobachtungszeitraum.

Abb.16b: Überlebenswahrscheinlichkeiten der adjuvant radiologisch behandelten Patientinnen in
Abhängigkeit von der Myometriuminfiltration ($p=0,0854$):



Um die Beurteilung der Fünfjahresüberlebensrate für das vorliegende Kollektiv möglichst zu optimieren, wurden diese um die Überlebensrate einer Vergleichsgruppe korrigiert (vgl. Abb.17a und Abb.17b).

Hierfür wurde das gesamte Patientinnenkollektiv, in Altersgruppen aufgeteilt, herangezogen. Auch wenn nicht für alle Altersgruppen möglich, wurde die alterskorrigierte Überlebensrate für die beiden Subgruppen mitberechnet.

Die Alterskorrigierte Überlebensrate P_k berechnet sich nach der Beziehung:

$P_k = P/P_o$, wobei P die beobachtete Überlebensrate im Untersuchungskollektiv und P_o die Überlebensrate einer Vergleichsgruppe in der Bevölkerung mit derselben Alters- und Geschlechtsverteilung ist (StBA, Statistisches Jahrbuch 1995).

Abb.17a: Alterskorrigierte 5-Jahres-Überlebensraten (n=170):

Altersgruppe	5-Jahres-Überlebensrate $p(t=60)$	5-Jahres-Überlebensrate im Vergleichkollektiv p_o	Alterskorrigierte Überlebensrate p_k
<49	80,0%	99,8%	80,2%
50-59	78,0%	99,6%	78,3%
60-69	88,8%	99,1%	89,6%
70-79	82,0%	97,3%	84,3%
80-89	78,0%	88,1%	88,5%

Abb.17b: Alterskorrigierte 5-Jahresüberlebensraten für verschiedene Therapieformen (n=167):

Altersgruppe	5-Jahres- überleben OP+Radiatio	P_k OP+Radiatio	5-Jahres- überleben Radiatio	P_k Radiatio
<49	80,0%	80,2%	-	-
50-59	76,5%	76,8%	-	-
60-69	86,1%	86,9%	50,0%	50,4%
70-79	80,7%	82,9%	77,7%	79,8%
80-89	-	-	33,3%	37,8%

Todesfälle

Von den 170 Patientinnen waren bis zum 31. Mai 1995 52 Patientinnen (30,6%) verstorben; von diesen erlagen 34 Patientinnen (20,0 %) gesichert dem Korpuskarzinom bzw. dessen Folgen als Todesursache, bei 18 (10,6%) der Patientinnen trat der Tod unabhängig von der malignen Geschwulst ein.

Unter den 34 Patientinnen, die dem Korpuskarzinom und dessen Folgen erlagen, befanden sich 6 (37,5%) von insgesamt 16 Patientinnen (100%), die alleinig bestrahlt wurden. Die übrigen 28 (18,5%) von insgesamt 151 (100%) kombiniert behandelten Patientinnen wurden operiert und bestrahlt.

Innerhalb des ersten Jahres nach Abschluß der Behandlung verstarben 8 Patientinnen (4,7%) an den Folgen des Tumors, im zweiten Jahr 5 Patientinnen (2,9%), im dritten Jahr 5 Patientinnen (2,9%), im vierten Jahr 3 Patientinnen (1,8%) und im fünften Jahr 4 Patientinnen (2,3%). 9 Patientinnen (5,3%) lebten über 5 Jahre. Somit entfallen über 80% der erfaßten Todesfälle auf die ersten 5 Jahre nach Abschluß der Primärbehandlung.

Das durchschnittliche Sterbealter lag mit 69,4 Jahren 4,5 Jahre über dem durchschnittlichen Erkrankungsalter, wobei die jüngste Patientin mit 51 Jahren und die älteste Patientin mit 83 Jahren dem Korpuskarzinom erlag.

Das durchschnittliche Sterbealter im Kollektiv der operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen lag bei 68 Jahren; das durchschnittliche Überleben betrug 62 Monate.

Unter den primär bestrahlten Patientinnen betrug das durchschnittliche Sterbealter 72 Jahre und lag damit über dem des Gesamtkollektivs; das durchschnittliche Überleben betrug hier 47 Monate.

Fernmetastasen

Bei insgesamt 34 Patientinnen (20,0%) des Untersuchungskollektivs wurden Metastasen gefunden.

Die Metastasen waren in 5 Fällen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden, in anderen Fällen wurden sie im Zeitraum zwischen einem Monat und 8 Jahren nach Behandlungsabschluß festgestellt.

Bei 24 der 34 Patientinnen war nur ein Organ befallen, in 7 Fällen waren 2 Organe, in 3 Fällen 3 Organe befallen.

In der Reihenfolge der Häufigkeit des Auftretens wurden bei 13 Patientinnen (7,6%) Metastasen im Skelett, bei 11 Patientinnen (6,5%) in der Lunge, bei 9 Patientinnen (5,3%) in den paraaortalen Lymphknoten, bei 6 Patientinnen (3,5%) in der Leber, bei 3 Patientinnen (2,3%) im Peritoneum, bei 2 Patientinnen (1,2%) im Hirn gefunden. Bei einer Patientin wurden peripankreatische Tumorbesiedlungen nachgewiesen.

Metastasen traten bei Patientinnen in allen FIGO-Stadien auf. Der Anteil der von Metastasen Betroffenen stieg mit höherem FIGO-Stadium.

So entwickelten 12,7% der Patientinnen im Stadium I, 23,0% der Patientinnen im Stadium II, 47,0% der Patientinnen im Stadium III und 75,0% der Patientinnen im Stadium IV Metastasen.

Abb.18: Metastasierungshäufigkeit in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und der Therapieform:

FIGO - Stadium	Gesamtkollektiv		OP+Radiatio		Primäre Radiatio	
	N (FIGOges.)	%	N (FIGOges.)	%	N (FIGOges.)	%
FIGO-I	14 (110)	12,7	14(101)	13,9	0(6)	0
FIGO-II	9 (39)	23,0	8 (35)	22,8	1(4)	25,0
FIGO-III	8 (17)	47,0	6 (14)	42,8	2(3)	66,7
FIGO-IV	3 (4)	75,0	1 (1)	100,0	2(3)	66,7
Metastasen gesamt	34	20,0	29	19,2	5	31,2
Keine Metastasen	136	80,0	122	80,8	11	68,8
gesamt	170	100,0	151	100,0	16	100,0

Bei 151 operativ und radiotherapeutisch versorgten Patientinnen entsprach die Metastasenhäufigkeit 19,2% der es Gesamtkollektivs. Das Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen wies in 31,3% der Fälle Metastasen auf. Somit war die Metastasenrate bei diesem Kollektiv höher als die des Gesamtkollektivs.

Lokoregionäre Tumorrezidive

Bei einem Tumorrezidiv handelt es sich um ein erneutes Geschwulstwachstum, welches später als 6 Monate nach Abschluß der Primärtherapie auftritt, d. h., daß mindestens für die Dauer eines halben Jahres völlige Tumorfreiheit bestehen muß.

Von 170 Patientinnen entwickelten 14 (8,2%) ein Rezidiv.

Bei 9 (5,3%) Patientinnen traten Scheidenrezidive auf. Alle dieser Patientinnen befanden sich im FIGO-Stadium I bis II. Bei 4 von ihnen wurde im Rahmen einer kombinierten Behandlung postoperative perkutane und eine Afterloading-Bestrahlung durchgeführt. Eine Patientin wurde postoperativ nur mit Afterloading versorgt, eine Patientin wurde ausschließlich perkutan bestrahlt. 3 Patientinnen mit einem Scheidenrezidiv wurden postoperativ keiner radiologischen Nachbehandlung unterzogen.

Bei 5 Patientinnen (2,9%) kam es zum Auftreten eines Tumorrezidivs im kleinen Becken. Von diesen fünf Patientinnen wurden vier operiert und postoperativ perkutan und mittels Afterloading strahlentherapeutisch behandelt. Eine Patientin wurde postoperativ nur perkutan strahlentherapeutisch versorgt und erhielt daneben eine Chemo- und Hormontherapie.

Insgesamt kam es im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen häufiger zu Rezidiven (12,5%) als im Kollektiv der operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen (6,0%), $p < 0,005$.

Im Rahmen der Therapie von Scheidenrezidiven wurde in 3 Fällen operiert und bestrahlt, in vier Fällen wurde nur bestrahlt, zweimal wurde einer operativen Therapie eine Gestagentherapie angeschlossen.

Die Rezidive im kleinen Becken wurden in einem Fall operiert, in einem Fall wurde eine Operation mit einer Chemo- und Gestagentherapie verbunden, in einem Fall ist eine Radioatio und Chemotherapie durchgeführt worden. In zwei Fällen wurde lediglich palliativ behandelt.

Durchschnittlich vergingen vom Zeitpunkt des Abschlusses der Primärtherapie bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs 51,2 Monate bzw. 4,3 Jahre. Der kürzeste Zeitraum betrug dabei 6 Monate, der längste 16 Jahre.

Die Letalität bei Auftreten eines Tumorrezidivs ist sehr hoch: so starben von den 14 Patientinnen, bei denen ein Tumorrezidiv festgestellt wurde, 10 Patientinnen. Vom Zeitpunkt der Entdeckung des Rezidivs bis zum Eintritt des Todes vergingen durchschnittlich 12 Monate, wobei der Zeitraum zwischen drei

Monaten und 6 Jahren betrug.

15. NEBENWIRKUNGEN UND SPÄTFOLGEN DER STRAHLENTHERAPIE

Unter akuten Nebenwirkungen wurden Strahlenreaktionen erfaßt, die bis zu 12 Monaten nach Therapiebeginn anhielten. Unter Spätfolgen wurden Therapiefolgen zusammengefaßt, die länger als 12 Monate andauerten oder sich erst nach 12 Monaten einstellten. Diese jedoch haben durch die sehr unterschiedlichen Zeitspannen der Beobachtungszeiträume nur eine eingeschränkte Aussage.

Akute Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei 96 Patientinnen (56,5%) Nebenwirkungen während der Strahlentherapie oder in den ersten 12 Monaten danach auf.

Am häufigsten klagten die Patientinnen über Darmreaktionen. Dies war in 65 Fällen (38,2%) der Fall. 33 mal (19,4%) kam es als Folge der Bestrahlung zu einer Cystitis, in 27 Fällen (15,9%) zu Leukopenie, in 9 Fällen (5,3%) wurde eine radiogene Dermatitis beobachtet, einmal ist eine Kolpitis aufgetreten.

Die meisten dieser akuten Nebenwirkungen klangen ab. Nur in einem Fall entwickelte sich eine Cystitis zu dauerhafter Dysurie.

Die Nebenwirkungen werden nach R.Döker (7, S.28ff) in Schweregrade I bis IV eingeteilt.

Bei insgesamt 108 Patientinnen (63,5%) traten Nebenwirkungen des Schweregrades I auf, wobei es sich hauptsächlich um Darmbeschwerden handelte.

Nebenwirkungen des Schweregrades II traten bei insgesamt 26 Patientinnen (15,3%) auf. Hierbei dominierte die Leukopenie.

Lediglich in einem Fall kam es zu einer radiogenen Dermatitis des Schweregrades III.

Über die Häufigkeit und die Kombination von akuten Nebenwirkungen informiert Abbildung 19a.

Abb.19a: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen (n = 170)

	n	%
<u>Colitis gesamt</u>	65	38,2
Colitis I	31	18,2
Colitis II	4	2,4
<u>Cystitis gesamt</u>	33	19,4
Cystitis I	7	4,1
Cystitis II	4	2,4
<u>Leukopenie gesamt</u>	27	15,8
Leukopenie I	6	3,5
Leukopenie II	6	3,5
<u>Dermatitis gesamt</u>	9	5,3
Dermatitis I	5	2,9
Dermatitis III	1	0,6
Colitis und Cystitis	18	10,6
Colitis und Leukopenie	10	5,9
Cystitis und Leukopenie	3	1,8
Colitis, Cystitis und Leukopenie	1	0,6
Colitis und Dermatitis	1	0,6
Dermatitis und Leukopenie	1	0,6
Colitis, Dermatitis und Leukopenie	1	0,6
Cystitis und Kolpitis	1	0,6

Abb.19b: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Therapieform

	OP+Radiatio (n=151)	Alleinige Radiatio (n=16)
Colitis gesamt	59 (39,1%)	4 (25%)
Colitis I	55 (36,4%)	1 (6,3%)
Colitis II	4 (2,6%)	3 (18,8%)
Cystitis gesamt	32 (21,2%)	1 (6,3%)
Cystitis I	25 (16,5%)	1 (6,3%)
Cystitis II	7 (4,6%)	0
Leukopenie gesamt	23 (15,2%)	3 (18,8%)
Leukopenie I	15 (9,9%)	2 (12,5%)
Leukopenie II	8 (5,3%)	1 (6,3%)
Dermatitis gesamt	7 (4,6%)	2 (12,5%)
Dermatitis I	7 (4,6%)	1 (6,3%)
Dermatitis III	0	1 (6,3%)

Insgesamt traten in Gruppe der operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen Grad I

Nebenwirkungen in 67,5% auf, Grad II Nebenwirkungen in 12,6% der Fälle auf.

In der Gruppe der primär bestrahlten Patientinnen kam es in 31,25% der Fälle zu Grad I Nebenwirkungen, in 25% der Fälle zu Grad II und in 6,3% der Fälle Grad III Nebenwirkungen auf.

Spätfolgen

Spätfolgen, bei denen es sich definitionsgemäß um radiogene Therapiefolgen handelt, die länger als 12 Monate anhielten oder erst nach 12 Monaten auftraten, wurden bei insgesamt 13 (7,7%) der 170 Patientinnen beobachtet.

Hierbei dominierten Lymphödeme in den Beinen, die bei 5 Patientinnen (2,9%) auftraten. In 2 Fällen

(1,2%) trat eine strahlenbedingte Stenose des Sigma und Colon auf, wobei keine operative Behandlung notwendig war, 2 mal konnte ein mechanischer Dünndarm-Ileus beobachtet werden. Jeweils einmal trat eine Ureterstenose, ulzeröse Kolpitis und dauerhafte Dysurie auf. In einem Fall kam es gleichzeitig zu Sigma- und Rectum-stenose, Ureterstenose und Dünndarmscheidenfistel. Diese Patientin wurde postoperativ über 4 Felder mit einer Gesamtdosis von 60Gy perkutan bestrahlt und erhielt 14 Gy in zwei Sitzungen der Afterloading-Bestrahlung. Eine Übersicht über die Art und Häufigkeit von Spätfolgen gibt Abbildung 20.

Abb.20: Häufigkeit der Spätfolgen

	n	%
Lymphödem	5	2,9
Sigma-Colon-Stenose	2	1,2
Ureterstenose	1	0,6
Ileus	2	1,2
Dünndarm-Scheidenfistel, Ureter-, Sigma- und Colon-stenose	1	0,6
ulzeröse Kolpitis	1	0,6
dauerhafte Dysurie	1	0,6
Spätfolgen insgesamt	13	7,7

Interessant erscheint die Beobachtung, daß Spätfolgen der Strahlentherapie ausschließlich bei Patientinnen beobachtet wurden, die operativ und strahlentherapeutisch versorgt wrden. Bei primär radiotherapeutisch versorgten Ptientinnen konnten keine Spätfolgen beobachtet werden.

VII. BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die gewonnenen Ergebnisse stellen eine Auswertung retrospektiv erhobener Daten von 170 Patientinnen dar, die in der Zeit vom 01.01.1985 bis 31.05.1999 im Strahleninstitut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie des Klinikums Ingolstadt wegen eines Endometriumkarzinoms radioonkologisch versorgt wurden. Untersucht wurde unter der Fragestellung nach dem Wert der postoperativen und der primären Radiotherapie des Endometriumkarzinoms.

Es sei vorab herausgestellt, daß die vorliegende Untersuchung im Hinblick auf ihre Aussagekraft beschränkt ist, da die Erstellung der Krankengeschichten von einer Vielzahl von Ärzten vorgenommen wurde und die Angaben der Patientinnen zweifellos bezüglich Kenntnisstand und Genauigkeit differieren.

Weiter ist zu berücksichtigen, daß die Fallzahlen (operativ und adjuvant radiologisch behandelt gegenüber primär radiologisch behandelt) unterschiedlich groß sind (151 gegenüber 16), was die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung weiter einschränkt.

Auch unterschiedliche operative sowie unterschiedliche radiotherapeutische Techniken erschweren den Vergleich.

Das Endometriumkarzinom gilt als überwiegend ein Karzinom der älteren und alten Frau in der Postmenopause. Dies zeigt auch das Durchschnittsalter des untersuchten Patientkollektivs. Hier lag es bei 64,9 Jahren und damit an der oberen Grenze des in der Literatur angegebenen Wertebereiches zwischen 55 und 65 Jahren (8,24,37). Die Gruppe der primär bestrahlten Patientinnen (n=16) war mit einem Durchschnittsalter von 73,3 Jahren insgesamt um durchschnittlich 14 Jahre älter als die Gruppe der postoperativ radiotherapeutisch versorgten Patientinnen (n=151; Durchschnittsalter: 59,3).

81,8% der Patientinnen befanden sich zur Zeit der Diagnosestellung in der Postmenopause. Diese Tatsache bestätigt, daß das Endometriumkarzinom als eine Erkrankung der postmenopausalen Frau angesehen werden muß.

Als wichtiger Gesichtspunkt für die Pathogenese des Endometriumkarzinoms wird weiter das verzögerte Eintreten der Menopause mit der Folge einer anhaltenden Hyperöstrogenämie angesehen.

Die Untersuchung des vorliegenden Patientinnenkollektivs ergab ein durchschnittliches Menopausenalter von 51,0 Jahren, wobei die Menopause frühestens mit 30 und spätestens mit 60 eintrat. Somit befand sich

der Wert an der oberen Grenze der in der Literatur angegebenen Werte. Der Anteil der Patientinnen, die sich noch vor der Menopause befanden, lag mit einem Wert von 8,2% vergleichsweise hoch.

Die Menopause trat im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen insgesamt etwa 5 Jahre später (Durchschnittsalter: 51,9) als im Kollektiv der adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen (Durchschnittsalter: 46,9) ein. Der Zeitraum zwischen dem Eintritt der Menopause und der Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms war bei den primär bestrahlten Patientinnen mit durchschnittlich 20,8 Jahren um rund 6 Jahre länger als bei den postoperativ bestrahlten Patientinnen.

In der Literatur wird über eine Zunahme der Erkrankungswahrscheinlichkeit berichtet, je länger die Dauer der Postmenopause (8). Die Bewertung des längeren Zeitraumes zwischen dem Eintritt der Menopause und der Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms ist schwierig. Denn fraglich bleibt, ob die Patientinnen direkt bei Auftreten der Erstsymptomatik oder erst viel später einen Arzt aufgesucht haben, der dann die Diagnose eines Endometriumkarzinoms stellte. Weiter fehlt der Vergleich mit einem gesunden Vergleichskollektiv.

Die in der Literatur bezüglich der Ätiologie unterschiedlich bewertete Bedeutung der klassischen Symptomtrias von Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus als Risikofaktoren für das Auftreten eines Korpuskarzinoms wurde auch am vorliegenden Patientenkollektiv überprüft.

Insgesamt 88 Patientinnen (51,8%) wurden als adipös eingestuft. Dieser Wert deckt sich mit den Literaturwerten. Der Anteil der Patientinnen mit einer Hypertonie lag mit 42,4% ebenfalls im Durchschnitt der in der Literatur angegebenen Werte. Ein Diabetes mellitus konnte bei 22,9% der untersuchten Patientinnen ermittelt werden, womit dieser Wert mit den Literaturwerten etwa übereinstimmte.

71,8% aller Patientinnen hatten mindestens zwei dieser Begleiterkrankungen.

Diese Ergebnisse stützen die in der Literatur häufig vertretene Meinung, daß bei Vorliegen von einem oder mehreren der drei oben genannten Symptome ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Korpuskarzinoms bestehen kann. Daher sollten Frauen mit einer entsprechenden Symptomatik im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung besonders sorgfältig beobachtet werden.

Die im Rahmen der allgemeinen Begleiterkrankungen miterfaßten Schilddrüsen-Funktionsstörungen wiesen einen Anteil von 21,2% auf.

In der Literatur wird eine erhöhte bzw. verlängerte Östrogensubstitution als Faktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms diskutiert. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv war eine Östrogensubstitution bei einem Anteil von 1,8% der Patientinnen gegeben.

Miterfaßt wurden auch die Gallensteinleiden, die als ein Indikator für einen gestörten Östrogenabbau in der Leber mit der Folge eines lang anhaltenden, erhöhten Östrogenspiegels aufgefaßt werden können. Mit 29,4% hatte ein bedeutender Anteil der untersuchten Patientinnen ein Gallensteinleiden aufzuweisen.

Eine erhöhte endogene Östrogenkonzentration im Zusammenhang mit polyzystischen Ovarien wird in der Literatur (8) als Faktor der endometrialen Kanzerogenese dargestellt. Im untersuchten Patientinnenkollektiv fanden sich 3 (1,8%) Patientinnen mit Ovarialcysten als Begleiterkrankungen.

Die Verteilung der Begleiterkrankungen innerhalb der beiden Subgruppen der Endometriumkarzinompatientinnen entspricht der des Gesamtkollektivs.

Interessant ist die Beobachtung, daß in der Gruppe der postoperativ radiotherapeutisch behandelten Patientinnen die Begleiterkrankungshäufigkeit mit 86,7% höher war als in der Gruppe der primär bestrahlten Patientinnen.

Neben den allgemeinen Begleiterkrankungen war bei 16,5% der Patientinnen eine zusätzliche maligne Erkrankung angegeben (s.Abb.4). Dieser Wert liegt höher als der in der Literatur angegebene Wert von 11,3% (43).

Bei 42,8% der Patientinnen mit einem Zweitkarzinom war dieses nach der Diagnostizierung des Endometriumkarzinoms aufgetreten, bei 28,5% vor der Diagnosestellung. Ebenso bei 28,7% war das Zweitkarzinom gleichzeitig mit dem Endometriumkarzinom vorhanden.

Am häufigsten unter den Zweitmalignomen war das Mamma-Karzinom mit 50% , gefolgt von Malignomen des Verdauungstraktes mit 28,5%. Bei 7,1% der Patientinnen lag ein Ovarial-Karzinom als Zweitkarzinom vor.

Die Häufigkeit eines Zweitmalignoms war in der Gruppe der primär bestrahlten Patientinnen mit 37,5% deutlich höher als in der Gruppe der adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen (Häufigkeit eines Zweit-Ca: 14,6%).

Als ein weiteres Kriterium für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms wird in der Literatur über einen erhöhten Anteil nulliparer Frauen beim Korpuskarzinom berichtet. 19,6% des Untersuchungskollektivs waren nullipar. Dieser Wert liegt im Bereich der in der Literatur angegebenen Werte zwischen 14,9% und

29,9%.(8,25)

Der Anteil der Nulliparae unter den primär radioonkologisch versorgten Patientinnen war mit 6,3% gering gegenüber dem Anteil von 21,3% im Kollektiv der postoperativ bestrahlten Patientinnen.

Schwangerschaft und Geburt werden als Schutzfaktoren für das Entstehen eines Endometriumkarzinom angesehen. Dies ließ sich am untersuchten Kollektiv nicht nachvollziehen, da zum einen der Anteil der Frauen, die eines oder mehrere Kinder geboren hatten mit 80,4% hoch war und zum anderen der Vergleich mit gesunden, nicht am Endometriumkarzinom erkrankten Frauen fehlt.

Hinsichtlich der Frage einer genetischen Determinierung eines Endometriumkarzinoms konnte bei 16,5% der Patientinnen eine maligne Erkrankung im engeren Familienkreis retrospektiv ermittelt werden.

Fraglich bleibt, ob in den Krankenakten die Fragen bezüglich der Familienanamnese immer richtig und vollständig beantwortet wurden.

Der bedeutende Anteil von 16,5% bestätigt die allgemeine Auffassung einer genetischen Disposition für maligne Krebserkrankungen (25). Das familiäre Vorkommen eines Malignoms war in der Gruppe der primär bestrahlten Patientinnen mit 37,5% gegenüber 16,3% in der Gruppe der postoperativ bestrahlten Patientinnen häufiger.

Bei insgesamt 95,9% der Patientinnen verursachte das Korpuskarzinom Beschwerden, lediglich bei 4,1% des Untersuchungskollektivs wurde das Korpuskarzinom zufällig bzw. im Rahmen einer Krebsvorsorge entdeckt. Das Kardinalsymptom des Endometriumkarzinoms sind irreguläre uterine Blutungen, die fast ausnahmslos jenseits der Menopause bzw. im Senium auftreten. Dieses Symptom trat bei 92,3% der untersuchten Patientinnen auf, womit sich dieser Wert an der oberen Grenze der in der Literatur angegebenen Werte befindet (8,39). Neben den Blutungen werden Schmerzen und Fluor als Symptome des Korpuskarzinoms beobachtet; in der vorliegenden Untersuchung traten diese Beschwerden bei 10,6% der Patientinnen, teilweise in Verbindung mit Blutungen, auf.

Auch in den einzelnen Gruppen der postoperativ und primär bestrahlten Patientinnen war die Blutung das Kardinalsymptom, auch wenn diese im Kollektiv der postoperativ bestrahlten Patientinnen etwas häufiger (94,7% ggü. 87,5%) auftrat. Bemerkenswert ist weiter, daß unter den primär bestrahlten Patientinnen alle symptomatisch waren.

Die Diagnosesicherung erfolgte fast ausnahmslos mittels einer fraktionierten Abrasio in Narkose. Dieser

diagnostische Eingriff sowie die anschließende histologische Untersuchung wurde bei etwa der Hälfte der Patientinnen im Klinikum Ingolstadt vorgenommen; bei den übrigen Patientinnen waren Abrasio und die histologische Untersuchung auswärts durchgeführt worden.

Die histologische Gradeinteilung wurde laut Empfehlungen der ISGP von 1992 vorgenommen (s.S.9). Bei der histologischen Untersuchung des Abradates der Patientinnen wurden in 82,4% der Fälle ein Adenokarzinom des Corpus uteri und in 17,6% der Fälle Sonderformen gefunden.

Unter den Adenokarzinomen dominierten die GII-Adenokarzinome mit 47,1%, die Gruppe der GI-Adenokarzinome erreichte 27,2%, die GIII-Adenokarzinome erreichten mit einem Anteil von 25,7% fast den gleichen Wert.

Bei den Sonderformen wurden überwiegend Adenoakanthome (60,0%) gefunden (s.S.53).

Ein Vergleich der postoperativ und der primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen bezüglich des histologischen Differenzierungsgrades (vgl. Abb.7b) zeigt, daß das Verhältnis Adenokarzinom : Sonderform in beiden Gruppen vergleichbar ist (82,1%:17,9% ggü. 81,2%:18,8%). Unter den Adenokarzinomen dominieren in beiden Gruppen die GII-formen (37,1% ggü. 56,3%). GI-formen sind in der Gruppe der postoperativ bestrahlten Patientinnen häufiger (24,5% ggü. 6,3%). Nur eine Patientin unter den primär bestrahlten wurde hatte ein GI-differenziertes Karzinom. Der Anteil der GIII-formen ist in beiden Gruppen vergleichbar (17,9% u. 18,8%). Die in der Literatur gegebene eindeutige Dominanz der GI gegenüber den GII-Adenokarzinomen konnte am vorliegenden Patientinnenkollektiv nicht nachvollzogen werden. Die Ursache ist möglicherweise darin zu sehen, daß die histologische Untersuchung durch verschiedene Pathologen erfolgte. Weitere mögliche Ursache kann in der Selektion der zur Strahlentherapie überwiesenen Patientinnen liegen.

Die Invasion des Karzinoms in das Myometrium konnte bei allen operierten Patientinnen ermittelt werden. Die Einteilung der myometranen Invasionstiefe des Tumors wurde nach Empfehlungen des Tumorzentrums München (26) vorgenommen.

Bei 41,4% war eine Invasion bis 50% zu finden, bei 58,6% ging diese über 50% hinaus (s. Abb.8).

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem histologischem Differenzierungsgrad und myometraner Invasionstiefe gefunden werden ($p=0,16$; Abb.9).

Die Stadieneinteilung in der vorliegenden Untersuchung erfolgte gemäß den Kriterien der FIGO, wobei zu bedenken ist, daß bei 9,4% der Patientinnen aufgrund der nicht vorgenommenen Operation eine

Zuordnung zu den Stadien nur bedingt möglich war.

Die Stadieneinteilung bezieht sich auf das Wachstum und Ausbreitung des Tumors.

Da es sich beim Endometriumkarzinom um einen Tumor mit relativ spätem und langsamen Tiefenwachstum handelt, das relativ früh Symptome verursacht, befindet sich ein Großteil der Patientinnen zur Zeit der Diagnosestellung im Stadium I. Auch bei dem untersuchten Patientinnenkollektiv befanden sich 64,7% im Stadium I. Davon 3,5% im Stadium Ix, 3,5% im Stadium Ia, 25,9% im Stadium Ib, 31,8% im Stadium Ic (vgl. Abb.10a). 22,9% wurden dem Stadium II zugeordnet, 10,0% befanden sich im Stadium III und lediglich 2,4% im Stadium IV.

Auch im Kollektiv der postoperativ bestrahlten Patientinnen dominierte Stadium I mit 66,9%. 23,2% konnten dem Stadium II und 9,3% dem Stadium III zugeordnet werden. Nur eine Patientin aus diesem Kollektiv war dem Stadium IV zugeordnet.

In der Gruppe der primär bestrahlten Patientinnen war der Anteil der Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV mit jeweils 18,8% deutlich größer. Aber auch hier dominierte das Stadium I mit 37,5%, Stadium II war mit 25,0% das seltenere.

Bei der Zuordnung der myometranen Infiltrationstiefe zu den FIGO-Stadien konnte eine erwartete positive Korrelation ($p < 0,005$) zwischen den beiden Faktoren berechnet werden: mit dem fortgeschrittenerem FIGO-Stadium nahm auch die myometrane Invasion zu (vgl. Abb.11).

Wie schon erwähnt, existiert kein einheitliches Behandlungskonzept für das Endometriumkarzinom. In der Literatur herrscht weitgehende Übereinstimmung darüber, daß in den Frühstadien und bei zufriedenstellendem Allgemeinzustand der Patientinnen operiert werden muß. Bezüglich der Radikalität der Operation gibt es Abweichungen; sie wird vom prä- und intraoperativen Befund abhängig gemacht.

Im Rahmen der adjuvanten Therapieformen besitzt die Radiotherapie einen hohen Stellenwert.

Die primäre Strahlentherapie ist nur dann eine Alternative zur Operation, wenn ein chirurgisches Vorgehen aufgrund schwerer internistischer Erkrankungen nicht möglich oder abgelehnt wird.

Weiter ist zu beachten, daß der Therapieplan einer Individualisierung mit Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes der Patientin bedarf.

151 Patientinnen des untersuchten Patientenkollektiv wurden operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgt, wobei sich 90,1% von ihnen im Stadium I und II befanden.

Das operative Vorgehen bestand fast ausnahmslos in einer abdominalen Hysterektomie mit Entfernung beider Adnexen; teilweise wurde eine Scheidenmanschette und eventuell befallene Lymphknoten mitentfernt.

Die meisten postoperativ bestrahlten Patientinnen, nämlich 77,0% wurden sowohl perkutan als auch intravaginal bestrahlt, wobei eine Gesamtdosis zwischen 40 und 60 Gy appliziert wurde.

16 Patientinnen wurden primär bestrahlt. Auch hier dominierte die kombinierte, perkutane und intrakavitäre, Bestrahlungsform (68,7%) mit einer Gesamtdosis zwischen 21 und 57 Gy.

Es wurden keine präoperativen Bestrahlungen vorgenommen.

In 5,9% der Fälle wurde eine Hormontherapie durchgeführt. Ziel dabei war stets eine Palliation.

Einmal wurde eine Chemotherapie durchgeführt - bei einer Patientin, bei der bereits zum Zeitpunkt der Diagnosesicherung eine fortgeschrittene Metastasierung vorlag.

Zur Beurteilung des Therapieerfolges der primären und der postoperativen Radiotherapie wurde die Überlebenszeit mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzung ermittelt. Es wurden Nebenwirkungen, Spätfolgen, Letalität und Rezidivhäufigkeit verglichen.

Analysiert wurde das Verhalten der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten der postoperativ- und der primärbestrahlten Patientinnen in Abhängigkeit von bestimmten Prognosefaktoren.

An dieser Stelle sei noch einmal herausgestellt, daß die Gruppe der primär bestrahlten Patientinnen bezüglich des Alters, des FIGO-Stadiums, histologischen Differenzierungsalters ein prognostisch ungünstigeres Kollektiv gegenüber den postoperativ bestrahlten Patientinnen darstellt.

Der Beobachtungszeitraum des Therapieerfolges betrug 124 Monate.

Die Fünfjahresüberlebensrate betrug für die postoperativ radiotherapeutisch versorgten Patientinnen 84,0%, für die primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen 63,5% ($p < 0,005$) vgl. (Abb.13).

In Abhängigkeit vom FIGO-Stadium konnte für die postoperativ radiologisch behandelten Patientinnen eine signifikante Abhängigkeit ($p < 0,005$) der Überlebenswahrscheinlichkeit vom FIGO-Stadium ermittelt werden.

Im FIGO-Stadium I ergab sich eine Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 90,7% (Literaturwert:

77,2%(28), 88%(8)). Für das FIGO-Stadium II betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 77,3% (Literaturwert: 59,5%(26)). Für die FIGO-Stadien III und IV betrug diese 44,0%. Auch dieser Wert lag über dem in der Literatur angegebenen Wert von 38,3% (28) (vgl. Abb.14a, 14b).

Für die primär strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen wird diese Beziehung nicht so deutlich und statistisch nicht signifikant ($p=0,36$), auch wenn sich graphisch eine Tendenz erkennen läßt (vgl. Abb.14c).

Während sich beim FIGO-Stadium I eine Fünfjahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 50,0% ergibt, beträgt diese beim FIGO-Stadium II 75%. Für die FIGO-Stadien III und IV betrug diese 33,3%. Insgesamt liegen diese Werte über den Literaturwerten (FIGO I:51,6%; FIGO II:47,8%; FIGO III:26,8% (28)). Berücksichtigt werden muß, daß die Aussagen insofern begrenzt sind, da es durch die Betreuung durch unterschiedliche Gynäkologen zu Ungenauigkeiten in der klinischen Einteilung zu den FIGO-Stadien kommen konnte. Die Aussagekraft wird weiter durch die relativ geringe Anzahl der erfaßten Patientinnen gemindert.

Eine derartige Beziehung zwischen der Überlebensrate und dem histologischen Differenzierungstyp des Endometriumkarzinoms konnte nicht nachvollzogen werden (vgl. Abb.15a u. 15b).

Für postoperativ radiologisch behandelte Patientinnen konnte gezeigt werden, daß mit zunehmender Myometriuminfiltration die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt ($p=0,085$; vgl. Abb.16b). Während sie bei einer Myometriuminfiltration bis 50% 90,2% beträgt, liegt sie bei einer solchen über 50% bei 81,0% (vgl. Abb. 16a).

Die 5-Jahres-Überlebensrate, dargestellt in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen, führte zu keinem beeindruckendem Ergebnis (vgl. Abb.17a u. 17b). Dies zeigt, daß das Alter zwar als Risikofaktor sehr große Bedeutung hat, nicht unbedingt aber als Prognosefaktor.

Bei der Untersuchung des weiteren Krankheitsverlaufes konnte ermittelt werden, daß 30,6% der Patientinnen verstorben waren, wobei 20,0% gesichert am Korpuskarzinom bzw. dessen Folgen verstarben, während der Tod bei 10,6% laut Angaben der weiterbehandelnden Ärzte unabhängig von der malignen Geschwulst eintrat. Die Letalität für die Patientinnen aus der Gruppe der primären Radiotherapie war mit 37,5% höher als für die Patientinnen der Gruppe der postoperativen Strahlentherapie (18,5%). Die Patientinnen dieses Kollektivs überlebten durchschnittlich 15 Monate länger (62 ggü. 47 Monate).

Metastasen, die in der Zeit nach der Primärtherapie festgestellt wurden, traten bei 20,0% der Patientinnen auf, wobei es unter primär bestrahlten Patientinnen häufiger zur Metastasierung kam (31,2%) als im Kollektiv der postoperativ bestrahlten Patientinnen (19,1%). Häufigster Sitz war das Skelett mit 7,6%, am zweithäufigsten, mit 6,5% fanden sich Metastasen in der Lunge.

Der ermittelte Wert von 20,0% lag an der oberen Grenze der in der Literatur angegebenen Werte von 9 bis 17%. Es konnte gezeigt werden, daß das Vorkommen von Metastasen in den ungünstigeren FIGO-Stadien häufiger war (vgl. Abb.18). Unter allen Patientinnen im Stadium FIGO I (n=110) hatten 12,7% eine Metastasierung.

Die Metastasierungshäufigkeit unter den Patientinnen im Stadium FIGO II (n=39) betrug 23,1%, im Stadium FIGO III (n=17) 47,0% und im Stadium FIGO IV (n=4) 75,0%.

14 (8,2%) der 170 Patientinnen entwickelten ein Rezidiv (9 Scheiden- und 5 Beckenrezidive):

Die Rezidivhäufigkeit war im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen mit 12,5% ggü. 6,0% im Kollektiv der postoperativ bestrahlten Patientinnen signifikant häufiger ($p < 0,005$).

Nach Abschluß der Primärtherapie vergingen im Durchschnitt 51,2 Monate bzw. 4,3 Jahre bis zum Auftreten eines Tumorrezidives; die meisten Rezidive traten innerhalb des ersten Jahres nach der Primärtherapie auf. Tritt ein Rezidiv auf, so ist die Letalität außerordentlich hoch: 71,4% aller Rezidivpatientinnen im Untersuchungskollektiv verstarben, wobei zwischen dem Zeitpunkt der Entdeckung eines Rezidivs und dem Eintritt des Todes eine Zeitspanne von durchschnittlich 12 Monaten lag.

Eine weitere, speziell eine strahlentherapeutische Behandlung bei gesichertem Tumorrezidiv ist u.a. aufgrund des meist deutlich verschlechterten Allgemeinzustandes und der geringeren Strahlenempfindlichkeit des Gewebes prinzipiell äußerst problematisch.

Eine Strahlentherapie ist grundsätzlich fast immer mit reversiblen Nebenwirkungen verbunden, und leider lassen sich seltene, aber unangenehme Spätfolgen nie ganz verhindern. Diese radiogenen Reaktionen müssen um einer genügend sicheren Tumorvernichtung wegen bis zu einem gewissen Grad in Kauf genommen werden, denn eine risikolose Behandlung kann nur eine von der Dosis her unzureichende Behandlung sein, was zuletzt ein endgültiger Nachteil für die Patientin ist.

Bedingt durch die unmittelbare Strahlentoleranz sind die häufigsten Reaktionen im Bereich des Rektums, Dünndarmes und der Blase zu erwarten.

Akute Nebenwirkungen, also solche, die noch während der Behandlung oder unmittelbar danach eintraten, wurden bei insgesamt 56,5% der Patientinnen beobachtet. Am häufigsten, nämlich bei 38,2% der Patientinnen, kam es zu Darmreaktionen, gefolgt von Cystitiden mit 19,4%. Diese verschwanden fast ausnahmslos nach Beendigung der Strahlentherapie (vgl. Abb.19a).

41,1% der postoperativ behandelten Patientinnen verlief die Strahlentherapie völlig frei von Nebenwirkungen. Im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen erlitten 56,2% eine Komplikation (vgl. Abb.19b).

Nach der Einteilung von R.Döker betragen die Nebenwirkungen des Schweregrades I 63,5% -dabei handelte es sich v.a. um Darmbeschwerden- und die des Schweregrades II 15,3%- hierbei dominierte die Leukopenie.

Im Kollektiv der postoperativ radiotherapeutisch versorgten Patientinnen kam es häufiger zu Grad I Nebenwirkungen als im Kollektiv der primär bestrahlten Patientinnen (67,5% ggü. 31,25%). Grad II Nebenwirkungen waren unter den primär bestrahlten Patientinnen häufiger (25,0% ggü. 12,6%). Hier kam es bei einer Patientin zu einer Grad III Nebenwirkung (6,3%).

Spätfolgen, also solche, die länger als 12 Monate anhielten oder erst nach 12 Monaten auftraten, wurden bei insgesamt 7,7% der Patientinnen beobachtet.

Am häufigsten waren Lymphödeme in den Beinen, nämlich bei 2,9% (5 Patientinnen). Nur bei einer dieser Patientinnen trat das Lymphödem postoperativ (OP nach Telinde mit pelviner Lymphonodektomie). Bei 1,2% der Patientinnen kam es zu Darmstenosen bzw. zum Ileus (vgl. Abb.20).

Zu Spätfolgen kam es ausschließlich im Kollektiv der postoperativ adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen. Angesichts der durchschnittlich höheren Gesamtdosis, der größeren Häufigkeit an Nebenwirkungen der Strahlentherapie und der durchschnittlich kürzeren Überlebenszeit für die primär bestrahlten Patientinnen ist anzunehmen, daß diese die Spätfolgen nicht erlebten.

VII. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

- Abb.1a: Altersverteilung bei 170 Patientinnen mit Endometriumkarzinom
- Abb.1b: Altersverteilung bei 151 operativ und adjuvant radiotherapeutisch versorgten Patientinnen
- Abb.1c: Altersverteilung bei 16 primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen
- Abb.2a: Zeitraum zwischen Eintritt der Menopause und Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms
- Abb.2b: Zeitraum: Eintritt der Menopause – Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms bei postoperativ bestrahlten Patientinnen
- Abb.2c: Zeitraum: Eintritt der Menopause – Diagnosestellung eines Endometriumkarzinoms bei primär strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen
- Abb.3a: Allgemeine Begleiterkrankungen (n=170)
- Abb.3b: Begleiterkrankungen unter postoperativ bestrahlten Patientinnen (n=151)
- Abb.3c: Begleiterkrankungen unter primär bestrahlten Patientinnen (n=16)
- Abb.4: Häufigkeit und Lokalisation eines Zweitkarzinoms
- Abb.5: Anzahl der Geburten in Korrelation zu den FIGO-Stadien ($p<0,005$)
- Abb.6: Erstsymptomatik beim Korpuskarzinom
- Abb.7a: Häufigkeit und Verteilung der histologischen Typen (n=170)
- Abb.7b: Histologischer Differenzierungsgrad innerhalb der postoperativ und primär radiotherapeutisch versorgten Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom
- Abb.8: Verteilung der unterschiedlichen myometranen Invasionsstiefen
- Abb.9: Korrelation zwischen histologischem Typ und myometraner Invasionsstiefe ($p=0,16$)
- Abb.10a: Stadieneinteilung nach FIGO (n=170)
- Abb.10b: Stadieneinteilung unter postoperativ bestrahlten Patientinnen (n=151)
- Abb.10c: Stadieneinteilung unter primär bestrahlten Patientinnen (n=16)
- Abb.11: Myometrane Invasionsstiefe in Korrelation zu den FIGO-Stadien ($p<0,005$)
- Abb.12: Therapieformen beim Korpuskarzinom an der Frauenklinik Ingolstadt
- Abb.13: Überlebenswahrscheinlichkeiten für postoperativ und primär bestrahlte Patientinnen ($p=0,0015$)
- Abb.14a: Fünfjahresüberlebensraten der postoperativ und primär radiologisch behandelten Patientinnen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium
- Abb.14b: Überlebenswahrscheinlichkeiten der postoperativ radiologisch behandelten Patientinnen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium ($p<0,005$)

- Abb.14c: Überlebenswahrscheinlichkeiten der primär radiologisch behandelten Patientinnen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium ($p=0,36$)
- Abb.15a: Fünfjahresüberlebensraten der adjuvant und primär radiologisch behandelten Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad
- Abb.15b: Überlebenswahrscheinlichkeiten der adjuvant radiologisch behandelten Patientinnen in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad ($p=0,2912$)
- Abb.16a: Fünfjahresüberlebensraten der adjuvant radiologisch behandelten Patientinnen in Abhängigkeit von der Myometriuminvasion
- Abb.16b: Überlebenswahrscheinlichkeiten der adjuvant radiologisch behandelten Patientinnen in Abhängigkeit von der Myometriuminvasion ($p=0,0854$)
- Abb.17a: Alterskorrigierte Fünfjahresüberlebensraten ($n=170$)
- Abb.17b: Alterskorrigierte Fünfjahresüberlebensraten für primär und postoperativ bestrahlte Patientinnen
- Abb.18: Metastasierungshäufigkeit in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und Therapieform
- Abb.19a: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen ($n=170$)
- Abb.19b: Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Therapieform
- Abb.20: Häufigkeit der Spätfolgen

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aalders, J.G., Abeler, V., Kolstad, P.:
Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: A clinical and histopathological study of 379 patients.
Gynecol Oncol 17,85
1984

2. Aalders, J.G. Abeler, V., Kolstad, P., Onsrud, M.: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: Clinical and histopathologic study of 540 patients.
Obstet Gynecol 56,2, 419-426
1980

3. Bancher-Todesca, D., Neunteufel, W., Williams, K.E., Prainsack, D., Breitenecker, E., Friedlander, M.L., Hacker, N.F.: Influence of postoperative treatment on survival in patients with papillary serous carcinoma.
Gynecol. Oncol. 71, 344-347
1998

4. Bender, H.C.
Gynäkologische Onkologie
Georg Thieme Verlag
Stuttgart New York
1991

5. Bland, M.
An Introduction to Medical Statistics
Oxford medical publications
1995

6. Creutzberg, C.L., v.Putten, W.L.J., Koper, P.C.M., van Lent, M., Lybert, M.L.M., Meerwaldt, J.H., Warlam-Rodenhuis, C.C., de Winter, K.A.J., Lutgens, I.C.H.W., v.d, Bergh, A.C.M. : Postoperative radiotherapy in pT1 endometrial carcinoma: results from a prospective randomized trial in 715 patients.
Radiother. Oncol. 48,78
1998

7. Döker, R.
Therapie und Prophylaxe der Strahlenreaktionen
Strahlenther. Onkol. 162, 92-111
1986

8. Elling, D. / Albrecht, M. (Hrsg.)
Das Endometriumkarzinom
Bildgebende Diagnostik und Therapie
Ullstein Molby
1995

9. Fournier, D., Junkermann, H., Anton, H.W.
Indikation zur Radiotherapie beim Kollum- und Korpuskarzinom nach Operation
Gynäkologe; 20, 222-7
1987
10. Greven, K.M., d'Agostino, R.B., Lanciano, R.M., Corn, B.W. : Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer?
Int. J. Radiat. Oncol. 64, 483
1997
11. Guggenmoos-Holzmann, J., Wernicke, K.D.
Medizinische Statistik
Blackwell Wissenschafts-Verlag
Berlin Wien
1996
12. Hirsch, H.A., Käser, O., Ikle, F.A.
Atlas der gynäkologischen Operationen
Thieme
Stuttgart New York
1995
13. Hogberg, Th., Fredstrop, M., Jhingran, A.
Indications for adjuvant Radiotherapy in Endometrial Carcinoma
Hematology/Oncology Clinics of North Amerika
13,189-210
1999
14. Kleine, W., Meerpohl, H.-G., Pfeleiderer, A., Profus, Ch.Z. (Hrsg.)
Therapie des Endometriumkarzinoms
AGO
Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest
1991
15. Knocke, T.H., Kucera, H., Weidinger, B., Höller, W., Pötter, R.: Primary treatment of endometrial carcinoma with high-dose-rate brachytherapy: results of 12 years of experience with 280 patients.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37, 359-365
1997
16. Köchli, O.R., Sevin, B.-U., Benz, J., Petru, E., Haller, U.
Gynäkologische Onkologie
Manual für Klinik und Praxis
Springer-Verlag
1991

17. Kolles, H.
Statistische Auswertungen in der Medizin
Jungjohann Verlagsgesellschaft
1987
18. Kucera, H.
Die Bedeutung der postoperativen Strahlentherapie beim Zervix- und Korpuskarzinom
Med. Wochenschr. 140, 502-6
1990
19. Kucera, H.
Die Bedeutung der Strahlentherapie für die Behandlung des Korpuskarzinoms
Gynäkol. Rundsch; 27, 11-6
1987
20. Kucera, H.
Die Afterloading-Kurzzeitbestrahlung der Scheide nach Radikal-operation des
Korpuskarzinoms
Geburtshilfe Frauenheilkd; 46, 685-9
1986
21. Kucera, H.
Die Afterloading-Kurzzeitbestrahlung des inoperablen Korpuskarzinoms
Geburtshilfe Frauenheilkd; 46, 515-9
1986
22. Kucera, H., Ünel, N., Weghaupt, K.
Nebenwirkungen der postoperativen High-Dose-Rate-Iridium- und Low-Dose-Rate-Radium-
Bestrahlung des Korpuskarzinoms
Strahlenther. Onkol; 162, 111-4
1986
23. Kucera, H.
Ergebnisse und Nebenwirkungen der postoperativen Strahlentherapie beim Korpus-Ca
Ladner H.A., Pfeleiderer A., Prafons C.Z. (Hrsg.)
Gynäkologische Radiologie
Springer-Verlag
Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
1992
24. Leidenberger, F.A.
Klinische Endokrinologie für Frauenärzte
Springer Verlag
Berlin Heidelberg New York
1997

25. Lindner, H., Kneschaurek, P.
Radioonkologie
Schattauer Verlag Stuttgart New York
1996
26. Lindner, H., Willgeroth, E., Würschmidt, F.
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Endometriumkarzinom
Tumorzentrum München
2000
27. Martinez, A., Schray, M., Podratz, K., Stanzhope, r., Malkasian, G.: Postoperative whole abdomino-pelvic irradiation for patients with high risk endometrial cancer.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17, 371-377
1989
28. Neis, K., Hepp, H.
Hysteroskopie
Lehrbuch und Atlas
Thieme Verlag
Stuttgart New York
1992
29. Ngyen, T.-V., Petereit, D.G., : High-dose-rate brachytherapy for medically inoperable stage I endometrial cancer.
Gynecol. Oncol. 71, 196-203
1998
30. Orr, J.W., Holimon, J.L., Oit, P.F.: Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary?
Am. J. Obstet. Gynecol. 176, 777-789
1997
31. Potish, R.A.: Abdominal radiotherapy for cancer of the uterine cervix and endometrium.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16, 1453-1458
1989
32. Roberts, J.A., Brunetto, V.L., Keys, H.M., Zaino, R., Spirtos, N. M., Bloss, J. D., Pearlman, A., Mainman, M.A., Bell, J. G.I: A phase III randomized study of surgery vs surgery plus adjunctive radiation therapy in intermediate-risk endometrial carcinoma [GOG No.99]
Gynecol Oncol 68, 135
1998
33. Rose, G.G., Baker, S., Kern, M., Fitzgerald, T.J., Tak, W.K., Reale, F.R., Nelson, B.E., Hunter, R.E.: Primary radiation therapy for endometrial carcinoma: a case controlled study.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37, 359-365
1997

34. Seegenschmiedt, M.H., Sauer, H., Müller, R.-P.: Interdisziplinäre Dokumentation von akuten Nebenwirkungen in der Onkologie: Common Toxicity Criteria (CTC)
FORUM DKG(13): 178-189
1998
35. Sevin, B.-U., Knapstein, P.G., Köchli, O.R.
Multimodality Therapy in Gynecologic Oncology
Thieme Stuttgart New York
1996
36. Scherer, E., Sack, H.
Strahlentherapie – Radiologische Onkologie
4.Aufl
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo
1996
37. Schneider, H.P.G., Bastert, G., Husslein, P., von Fournier, D., Holzgreve, W., Schindler, A. E. (Hsg):
Progestins and Endometrium
Zentralblatt für Gynäkologie
Vol 119, Nr. SUP/2, 59-63
1997
38. Schmidt-Matthiesen, H.
Gynäkologische Onkologie
Schattauer Verlag
Stuttgart New York
1994
39. Shen-yi Li En-yu Wang
Endometrial Carcinoma
Springer-Verlag
Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest
1988
40. Sohn, Ch., Holzgreve, W.
Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe
Thieme Verlag
Stuttgart New York
1995
41. Ufer, J.
Hormontherapie in der Frauenheilkunde
Berlin New York
de Gruyter
1978

42. Tumorzentrum München

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Endometriumkarzinom

1994

43. Weiss, M. F., Connell, P. P., Waggoner S.I: External Pelvic Radiation Therapy in Stage Ic Endometrial Carcinoma

Obstetrics & Gynecology Vol 93, Nr 4, 599-603

1999

44. Willgeroth, F.

Komplikationen der Strahlentherapie in der gynäkologischen Onkologie

Gynäkologe 25, 82-88

1987

Lebenslauf

Am 04. Januar 1953 wurde ich als erstes von sechs Kindern des Bergarbeiters Fridolin Hörner und seiner Ehefrau Katharina, geb. Boos, in Karaganda in Kasachstan geboren.

Von 1960 bis 1970 genoß ich die Schulausbildung in Karaganda.

Nach der Erlangung der allgemeinen Hochschulreife 1970 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule in Karaganda auf, das ich 1976 mit einem Diplom abschloß.

Nach erfolgreicher Facharztprüfung 1977 war ich als Frauenarzt und später als Oberarzt im Städtischen Krankenhaus in Karaganda tätig.

1981 spezialisierte ich mich im Bereich Sterilität mit dem Schwerpunkt Andrologie.

Nach Erlangung des Facharztes in Urologie betätigte ich mich von 1983 bis 1986 als Urologe.

1987 siedelte ich in Bundesrepublik Deutschland über.

Seit 1988 war ich als Assistenzarzt, als Oberarzt und zuletzt als leitender Oberarzt an der Frauenklinik Ingolstadt tätig.

Im November 1995 ließ ich mich als Belegarzt nieder.

Seit dem 01.11.1972 bin ich mit Anna Hörner, geb. Depperschmidt, verheiratet. Wir haben drei Kinder.